

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TÔN THẤT NGỌC

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ
CỦA ALPHA-FETOPROTEIN,
ALPHA-FETOPROTEIN-LEN 3 VÀ
DES-GAMMA-CARBOXY PROTHROMBIN
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TÔN THẤT NGỌC

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ
CỦA ALPHA-FETOPROTEIN,
ALPHA-FETOPROTEIN-LEN 3 VÀ
DES-GAMMA-CARBOXY PROTHROMBIN
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

Chuyên ngành: Hóa sinh y học

Mã số: 62720112

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1. PGS.TS Phạm Thiện Ngọc
2. GS.TS Phạm Như Hiệp

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Hóa Sinh Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi tận tình trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Khoa Ngoại Nhi Cấp Cứu Bụng, Khoa Ngoại Tiêu hóa, Khoa Nội Tiêu Hóa, Phòng Nghiên cứu Khoa Học, Ban chủ nhiệm Khoa Hóa Sinh Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Thầy hướng dẫn của tôi PGS.TS Phạm Thiện Ngọc, GS.TS Phạm Như Hiệp đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Quý Thầy Cô trong Bộ môn Hóa Sinh đã truyền đạt kiến thức, luôn dìu dắt, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn ThS.BSCKII Lê Thị Phương Anh, ThS.BSCKII Trần Hữu An và các bạn đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ trao đổi chuyên môn trong công việc và nghiên cứu khoa học để đến hôm nay tôi mới có thể hoàn thành luận án này. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc đến các bệnh nhân thân yêu đã tin tưởng, hỗ trợ, hợp tác giúp đỡ tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến ba mẹ, vợ đã luôn sát cánh, dành cho tôi sự yêu thương vô bờ và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 02 tháng 01 năm 2021

Tác giả

Tôn Thất Ngọc

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Tôn Thất Ngọc, nghiên cứu sinh khóa 34 của Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hóa sinh y học, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Phạm Thiện Ngọc và Thầy Phạm Như Hiệp.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam

3. Các số liệu, thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Huế, ngày 02 tháng 01 năm 2021

Người viết cam đoan

Tôn Thất Ngọc

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Các vấn đề về ung thư gan	3
1.1.1. Dịch tễ học ung thư biểu mô tế bào gan	3
1.1.2. Những yếu tố nguy cơ ung thư gan.....	5
1.1.3. Biểu hiện lâm sàng, mô học ung thư biểu mô tế bào gan.....	11
1.1.4. Các phương pháp chẩn đoán ung thư gan.....	12
1.1.5. Các phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan	18
1.2. Các chỉ điểm ung thư gan	27
1.2.1. Định nghĩa, phân loại, ứng dụng lâm sàng	27
1.2.2. Các chỉ điểm ung thư gan	29
1.3. Một số nghiên cứu trong nước và nước ngoài	40
1.3.1 Một số nghiên cứu ở nước ngoài	40
1.3.2. Một số nghiên cứu trong nước	43
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	45
2.1. Đối tượng	45
2.1.1. Nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan	45
2.1.2. Nhóm bệnh nhân viêm gan virus B, C mạn tính hoặc xơ gan (chứng 1).....	47
2.1.3. Nhóm người bình thường, khỏe mạnh (chứng 2)	48
2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	48
2.2. Phương pháp	48
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	48
2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	49
2.2.3. Phương tiện xét nghiệm	56
2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu	59

2.3. Phương pháp xử lý, phân tích số liệu.....	59
2.3.1. Các thuật toán đánh giá.....	60
2.3.2. Giá trị chẩn đoán lâm sàng của một xét nghiệm.....	61
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	62
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	63
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	63
3.1.1. Tuổi và giới.....	63
3.1.2. Lý do vào viện của nhóm HCC.....	64
3.1.3. Đặc điểm khối u gan	65
3.1.4. Đặc điểm chẩn đoán, phân bố bệnh nhân điều trị và tình trạng nhiễm HBV, HCV ở nhóm HCC	66
3.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và một số chỉ số khác ở các nhóm nghiên cứu	68
3.2.1. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường.....	68
3.2.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh, huyết học ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan.....	69
3.2.3. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh, huyết học ở nhóm HCC trước điều trị.....	71
3.2.4. So sánh nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác.....	74
3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC	76
3.3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán HCC.....	76
3.3.2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán HCC.....	76
3.3.3. Độ nhạy và độ đặc hiệu của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC...	77
3.3.4. Điểm GALAD và chỉ số dự đoán PROBABILITY	77
3.4. Mối liên quan của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với các đặc điểm cận lâm sàng khác	81

3.4.1. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA-II huyết thanh ở nhóm HCC	81
3.4.2. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước, số lượng u.	84
3.4.3. Liên quan giữa nồng độ AFP-L3, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST, ALT ở nhóm HCC trước và sau điều trị	87
3.5. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với các chỉ số hóa sinh trước và sau điều trị HCC.....	91
3.5.1. Nồng độ các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước và sau điều trị ...	91
3.5.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC sau điều trị.....	92
3.5.3. Nồng độ các chỉ số về chức năng đông máu và tế bào máu ở nhóm HCC trước và sau điều trị	92
3.5.4. Sự biến đổi nồng độ các chỉ điểm AFP, AFPL-3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị.....	93
3.5.5. Nồng độ các chỉ điểm trước và sau điều trị của ba phương pháp.	96
3.5.6. So sánh biên độ giảm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau ở các phương pháp điều trị	100
Chương 4. BÀN LUẬN	101
4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	101
4.1.1. Phân bố theo tuổi, giới và lý do vào viện	101
4.1.2. Đặc điểm khối u gan và phân bố bệnh nhân ở các phương pháp điều trị	105
4.1.3. Tỷ lệ nhiễm HBV, HCV ở nhóm HCC và nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan.....	109
4.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKAII) huyết thanh và một số chỉ số khác ở các nhóm nghiên cứu	110

4.2.1. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường.....	110
4.2.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan.....	111
4.2.3. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác	114
4.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II), GALAD trong chẩn đoán ung thư gan	120
4.3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC	120
4.3.2. Điểm GALAD, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC .	123
4.3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu khi kết hợp các chỉ điểm.....	125
4.4. Khảo sát mối liên quan của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với các đặc điểm cận lâm sàng khác.....	126
4.4.1. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước khối u	126
4.4.2. Liên quan giữa các chỉ điểm AFP, DCP(PIVKA-II) và AFP-L3 với nhau ở nhóm bệnh nhân HCC trước điều trị.....	130
4.4.3. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với số lượng khối u	131
4.4.4. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) với AST ở nhóm HCC trước và sau điều trị	132
4.5. Sự biến đổi nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị HCC.....	133
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ	140
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	Hội Gan mật Hoa Kỳ
AFP	Alpha feto protein	
AFP-L3	Alpha feto protein Lens 3	
AFU	Alpha L fucosidase	
ALT	Alanin Amino Transferase	
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver	Hội Gan mật châu Á - Thái Bình Dương
APRI	Aspartate aminotransferase/platelet ratio index	Chỉ số tỷ lệ aspartate transaminase-tiểu cầu
AST	Aspartate Amino Transferase	
AUC	Area Under The Curve	Diện tích dưới đường cong
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	Phân loại giai đoạn ung thư gan Barcelona
CDHA		Chẩn đoán hình ảnh
CE	Chemoembolization	Hóa tắc mạch
CT Scan	Computerised tomography scanning	Chụp cắt lớp vi tính
DCP	Des-gamma-Carboxy Prothrombin	
EASL	European Association for the Study of the Liver	Hội Gan mật châu Âu
ECLIA	Electro Chemi Luminescence Immuno Assay	Xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme
HBV	Hepatitis B Virus	Virus viêm gan B

HCV	Hepatitis C Virus	Virus viêm gan C
IGF	Insulin-like growth factors	Các yếu tố sinh trưởng tương tự insulin
INR	International normalised ratio	
JSH	Japan Society of Hepatology	Hội Gan mật Nhật Bản
LBA	Liquid-phase Binding Assay	
LCA	Lens Culinaris Agglutinin	
LT	Liver transplantation	Ghép gan
MHC	Major Histocompatibility complex	Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu
MRI	Magnetic resonance imaging	Chụp cộng hưởng từ
RIA	Radio immuno assay	Miễn dịch phóng xạ
RFA	Radio-frequency ablation	Đốt sóng cao tần qua da
SA		Siêu âm
Se	Sensitivity	Độ nhạy
Sp	Specificity	Độ đặc hiệu
PET/CT	Positron Emission Tomography/ Computed Tomography	
PST	Performance status	Thể trạng bệnh nhân
TACE	Transarterial Chemoembolization	Nút mạch hóa chất
TAC	Transarterial Chemotherapy	Hóa trị qua động mạch
TAE	Transarterial Embolization	Tắc động mạch
TOCE	Transarterial Oily Chemoembolization	Hóa tắc mạch
HCC	Hepatocellular carcinoma	Ung thư biểu mô tế bào gan
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn HCC theo Barcelona.....	17
Bảng 1.2. Hệ thống điểm Child Pugh đánh giá chức năng gan	17
Bảng 1.3. Phân loại Okuda.....	18
Bảng 1.4. Phân loại CLIP.....	18
Bảng 1.5. Phương pháp can thiệp nội mạch trong điều trị HCC	23
Bảng 1.6. Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong.....	38
Bảng 1.7. Độ nhạy, độ đặc hiệu đơn thuần của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở một số tác giả và khi phối hợp các chỉ điểm.	43
Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi của nhóm bệnh và các nhóm chứng	63
Bảng 3.2. Phân bố theo giới của nhóm bệnh và các nhóm chứng	64
Bảng 3.3. Đặc điểm về số lượng, vị trí và kích thước u.....	65
Bảng 3.4. Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh, OKUDA nhóm HCC ...	65
Bảng 3.5. Đặc điểm chẩn đoán ung thư gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bộ Y tế ..	66
Bảng 3.6. Đặc điểm phân bố bệnh nhân ở các phương pháp điều trị	66
Bảng 3.7. Tỷ lệ nhiễm HBV và HCV ở các nhóm.....	67
Bảng 3.8. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường	68
Bảng 3.9. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan.....	69
Bảng 3.10. Tỷ lệ thay đổi các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) ở nhóm viêm gan mạn, xơ gan.....	70
Bảng 3.11. Nồng độ các chỉ số huyết học và đông máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan	70
Bảng 3.12. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm HCC trước điều trị.....	71

Bảng 3.13. Nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị theo giới tính.....	72
Bảng 3.14. Phối hợp các chỉ điểm ung thư tăng trước điều trị	73
Bảng 3.15. Nồng độ các chỉ số huyết học ở nhóm HCC trước điều trị.....	73
Bảng 3.16. So sánh nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác.....	74
Bảng 3.17. Trung bình điểm GALAD và chỉ số dự đoán PROBILITY	77
Bảng 3.18. Sự thay đổi giá trị của mô hình GALAD trước và sau điều trị HCC.	78
Bảng 3.19. Sự thay đổi giá trị GALAD theo các phương pháp điều trị.....	79
Bảng 3.20. Sự thay đổi giá trị chỉ số PROBILITY theo các phương pháp điều trị..	79
Bảng 3.21. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC khi kết hợp các chỉ điểm...	80
Bảng 3.22. Liên quan giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ở nhóm HCC trước điều trị	81
Bảng 3.23. Liên quan giữa nồng độ AFP với DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị.....	82
Bảng 3.24. Liên quan giữa phần trăm AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị	83
Bảng 3.25. Mối tương quan giữa nồng độ của Albumin, AST, ALT, AFP, AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) trước điều trị	84
Bảng 3.26. Mối tương quan giữa nồng độ của Albumin, AST, ALT, AFP, AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) sau điều trị	84
Bảng 3.27. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước u	84
Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ trung bình AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước điều trị với số lượng khối u	86
Bảng 3.29. Liên quan giữa AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST ở nhóm HCC trước điều trị	87

Bảng 3.30. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) với AST ở nhóm HCC sau điều trị	88
Bảng 3.31. Nồng độ trung bình các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước và sau sau điều trị một tháng.....	91
Bảng 3.32. Nồng độ trung bình các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC sau điều trị một tháng	92
Bảng 3.33. Nồng độ trung bình các chỉ số chức năng đông máu và tế bào máu ở nhóm HCC trước và sau điều trị một tháng.....	92
Bảng 3.34. Sự biến đổi nồng độ các chỉ điểm AFP, AFPL-3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị một tháng	93
Bảng 3.35. Sự thay đổi nồng độ trước và sau điều trị có tăng nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II)	94
Bảng 3.36. Số lượng các trường hợp bệnh nhân tăng, giảm nồng độ sau điều trị HCC.....	94
Bảng 3.37. Nồng độ trung bình các chỉ điểm trước và sau theo ba phương pháp điều trị	96
Bảng 3.38. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm AFP trước và sau điều trị HCC	97
Bảng 3.39. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm AFP-L3 trước và sau điều trị HCC.....	98
Bảng 3.40. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị HCC	99
Bảng 3.41. Nồng độ trung bình chỉ số GALAD với kích thước u trước điều trị .	99
Bảng 3.42. Biên độ giảm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị HCC trong các phương pháp.....	100

DANH MỤC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Số ca ung thư mắc mới cả hai giới năm 2018	4
Hình 1.2. Số ca tử vong do ung thư ở cả hai giới năm 2018.....	4
Hình 1.3. Phác đồ hướng dẫn điều trị ung thư gan nguyên phát.....	19
Hình 1.4. Khuyến cáo điều trị HCC theo JSH	20
Hình 1.5. Cấu trúc AFP-L1 và AFP-L3	33
Hình 1.6. PIVKA-II trong điều kiện thiếu hụt vitamin K hoặc sử dụng thuốc kháng vitamin K.....	35
Hình 1.7. Cơ chế tích lũy DCP(PIVKA-II) trong ung thư biểu mô tế bào gan ...	35
Hình 1.8. Cấu trúc Des-gamma-Carboxy Prothrombin	37
Hình 2.1. Máy μ Tas WAKO i30-Nhật Bản	57
Hình 2.2. Máy Cobas 6000-Roche.....	57
Hình 2.3. Máy Advia 2120- Siemens.....	58

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 3.1. Các lý do vào viện trong nhóm HCC	64
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các chỉ điểm ung thư nhóm HCC trước điều trị.....	72
Biểu đồ 3.3. Nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu	75
Biểu đồ 3.4. Phần trăm trung bình chỉ điểm AFP-L3 ở các nhóm nghiên cứu ...	75
Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán HCC	76
Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán HCC	76
Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC	77
Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của GALAD trong chẩn đoán HCC	80
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ AFP và phần trăm của AFP-L3	82
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ AFP và DCP(PIVKA-II) trước điều trị.....	83
Biểu đồ 3.11. Nồng độ trung bình, tứ phân vị của DCP(PIVKA-II) về số lượng khối u.....	87
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ AFP và AST sau điều trị.....	89
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa AFP với AFP-L3 sau điều trị.....	90
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa AFP với PIVKA-II sau điều trị.....	90
Biểu đồ 3.15. Sự biến đổi nồng độ DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị	95
Biểu đồ 3.16. Sự thay đổi phần trăm AFP-L3 trước và sau điều trị	95

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là một trong các bệnh lý ác tính phổ biến trên thế giới. Bệnh gần như không có triệu chứng rõ ràng trên lâm sàng, khó chẩn đoán ở giai đoạn sớm, bệnh thường được phát hiện muộn, tiên lượng xấu, do đó tỷ lệ tử vong rất cao và tử vong trong một thời gian ngắn kể từ khi phát hiện được bệnh. Theo dữ liệu Globocan 2018, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) đứng vị thứ 6 trong các loại ung thư và nguyên nhân đứng thứ tư dẫn đến tử vong do ung thư, với khoảng 841.080 ca mới mắc chiếm tỉ lệ 4,7%. Hàng năm có đến 781.631 trường hợp tử vong vì căn bệnh này, trong đó 70 - 85% là HCC. Ung thư gan có tỷ lệ sống sót sau 5 năm trên 70% nếu bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, tuy nhiên để chẩn đoán sớm HCC là phức tạp bởi sự cùng tồn tại của viêm gan mạn hoặc xơ gan [1],[2],[3],[4].

Hàng năm ở Việt Nam có khoảng 150.000 trường hợp mới mắc ung thư và 75.000 trường hợp tử vong do ung thư gan. Trong đó ung thư gan ở nam giới đứng vị thứ hai chỉ sau ung thư phổi, đứng hàng thứ 6 ở nữ [5].

Hiện nay hầu hết bệnh nhân ung thư gan được phát hiện ở giai đoạn tiến triển nên hiệu quả điều trị không cao trong khi chi phí điều trị rất lớn. Nhưng nếu phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm sẽ có khả năng điều trị lành bệnh và thời gian sống của bệnh nhân thường kéo dài trên 5 năm. Vì vậy vấn đề đặt ra là làm cách nào để chẩn đoán sớm cho bệnh nhân, hơn nữa cho đến nay trong chẩn đoán HCC chưa có sự thống nhất, các hiệp hội đưa ra những hướng dẫn chẩn đoán khác nhau và Bộ Y tế Việt Nam đưa ra hướng dẫn chẩn đoán riêng dựa vào giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, tình trạng viêm gan B và nồng độ AFP. AFP là chỉ điểm khối u được sử dụng nhiều nhất để đánh giá kết quả và theo dõi điều trị HCC. Tuy nhiên AFP cũng tăng trong viêm gan mạn, xơ gan và chỉ tăng khoảng 60% các trường hợp HCC. Ngoài ra chỉ điểm AFP đơn độc sẽ cho độ nhạy, độ đặc hiệu không cao trong hỗ trợ chẩn đoán HCC. Gần đây các nhà khoa học Nhật bản đã tìm ra hai chỉ điểm HCC mới là

Alpha-Fetoprotein Lens 3 (AFP-L3), Des-gamma-Carboxy Prothrombin (PIVKA-II) và mô hình GALAD sử dụng nồng độ ba chỉ điểm huyết thanh AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) cùng với giới và tuổi phối hợp làm tăng độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán, tiên lượng HCC được phát triển bởi Hidenori Toyoda vào năm 2005. Nhiều tác giả trên thế giới đã chứng minh rằng việc sử dụng mô hình GALAD rõ ràng tốt hơn so với sử dụng các dấu ấn sinh học riêng biệt với mục đích phát hiện khối u ở giai đoạn sớm. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy mô hình GALAD dường như tỷ lệ thuận với kích thước và số lượng khối u do đó GALAD có giá trị trong theo dõi điều trị. AFP-L3 đặc hiệu hơn AFP vì chỉ điểm này được sản xuất từ những tế bào gan ác tính. Chỉ điểm DCP(PIVKA-II) được hình thành từ một dạng bất thường của prothrombin tăng trong huyết thanh bệnh nhân HCC. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra việc định lượng các chỉ điểm này giúp ích trong chẩn đoán, theo dõi điều trị HCC. Ở Việt Nam mới có một số nghiên cứu được thực hiện ở hai thành phố lớn là Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh và với số lượng bệnh nhân hạn chế để đánh giá vai trò của các chỉ điểm trên trong chẩn đoán, đặc biệt để theo dõi điều trị HCC trên các phương pháp cắt gan, TOCE và RFA [6],[7],[8],[9]. Do đó để góp phần vào chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân HCC chúng tôi thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu giá trị của Alpha-fetoprotein, Alpha-fetoprotein-len 3 và Des-gamma-Carboxy Prothrombin trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*” nhằm các mục tiêu sau:

1. Xác định nồng độ, độ nhạy, độ đặc hiệu của Alpha-Fetoprotein, Alpha-Fetoprotein-Lens 3 và Des-gamma-carboxy Prothrombin trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

2. Khảo sát mối liên quan của Alpha-Fetoprotein, Alpha-Fetoprotein-Lens 3 và Des-gamma-carboxy Prothrombin với một số đặc điểm cận lâm sàng.

3. Khảo sát sự biến đổi nồng độ Alpha-Fetoprotein, Alpha-Fetoprotein-Lens 3, Des-gamma-carboxy Prothrombin trước và sau điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.

Chương 1

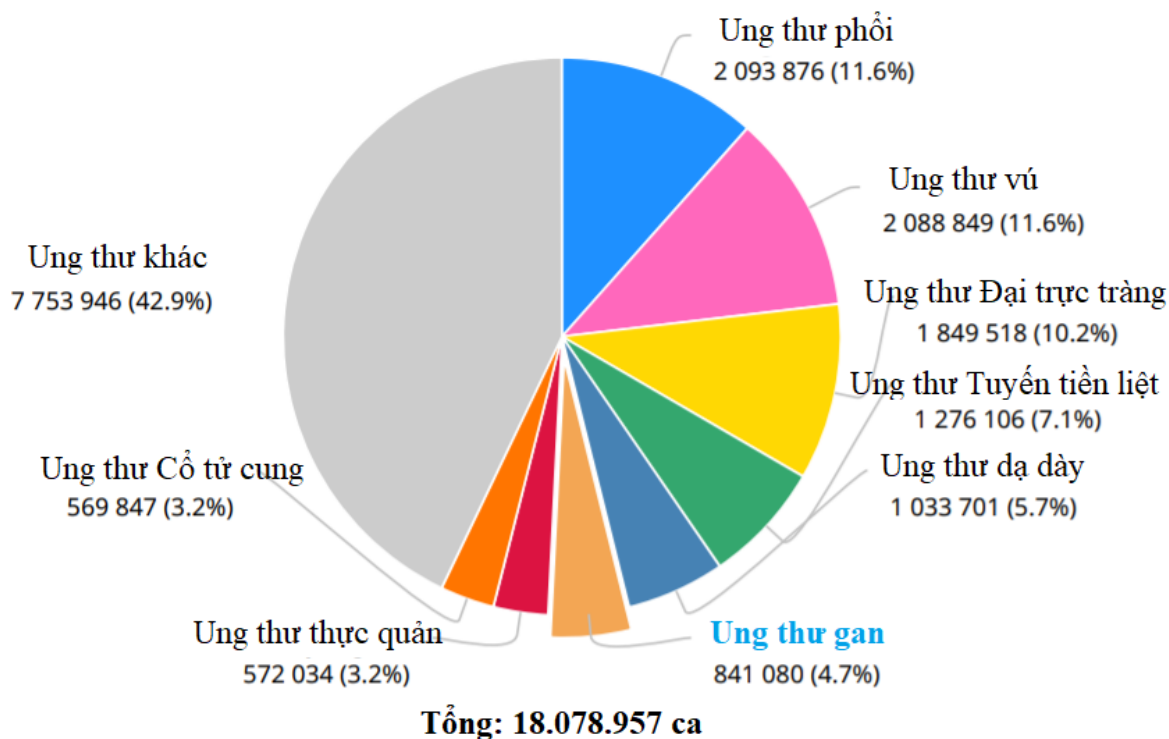
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CÁC VẤN ĐỀ VỀ UNG THƯ GAN

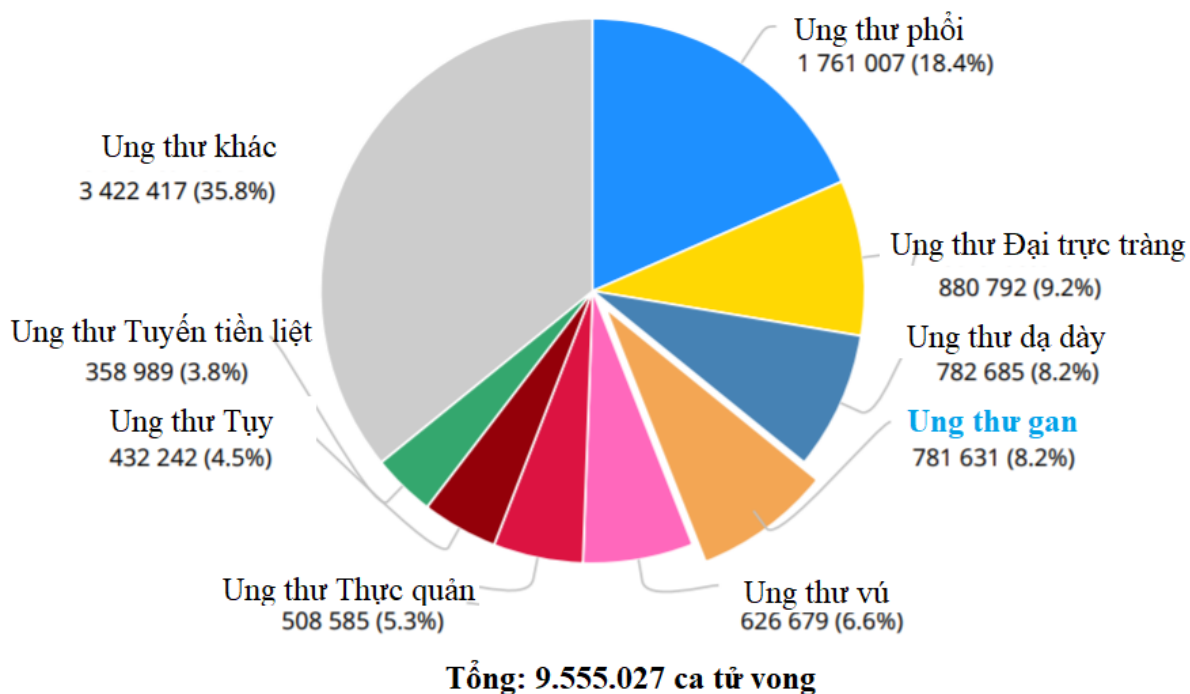
1.1.1. Dịch tễ học ung thư biểu mô tế bào gan

1.1.1.1. Dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan trên thế giới

Ung thư biểu mô tế bào gan (75-85% ung thư gan nguyên phát) là ung thư đứng thứ 5 trong các ung thư ác tính trên thế giới và đứng hàng thứ 3 trong nguyên nhân liên quan đến tử vong; ung thư gan chỉ đứng sau ung thư phổi và ung thư dạ dày. HCC có tỷ lệ mới mắc hàng năm đang gia tăng với tỷ lệ từ 500.000-1000.000 ca mỗi năm, nguyên nhân làm 600.000 người tử vong. Tuy nhiên có sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa các quốc gia, đa số các nước thuộc châu Á có tỷ lệ mắc mới khá cao, trên 30 trường hợp/100.000 người, trong đó tỷ lệ này với Mông Cổ 99/100.000 người, Hàn Quốc 49/100.000 người, Nhật Bản 29/100.000 người, Trung Quốc 35/100.000 người. Các vùng có tỷ lệ mắc HCC cao với nam giới là Đông Á, Đông Nam Á; tỷ lệ trung bình ở Nam Âu, Bắc Mỹ. Tỷ lệ thấp thuộc về Bắc Âu và Trung Nam Á. Nữ giới nơi có tỷ lệ mắc cao nhất là Đông Á, Tây Phi, thấp nhất vùng Bắc Âu và Micronesia. Tỷ lệ mắc HCC gia tăng theo độ tuổi, tỷ lệ cao nhất thuộc những người trên 65 tuổi. Vùng Bắc Mỹ và Tây Âu, HCC ít khi xảy ra trước 40 tuổi. HCC có xu hướng xảy ra trên nền tảng của bệnh xơ gan, điều này đúng trong hơn 90% các trường hợp thuộc các nước phương Tây, châu Á và châu Phi tỷ lệ phần trăm các trường hợp mắc HCC trên nền xơ gan là cao hơn những người không bị xơ gan [1],[3],[10],[11],[12].



Hình 1.1. Số ca ung thư mắc mới cả hai giới năm 2018 [1]



Hình 1.2. Số ca tử vong do ung thư ở cả hai giới năm 2018 [1]

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>

1.1.1.2. Dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam

Ở Việt Nam, ung thư gan đứng hàng thứ hai chỉ sau ung thư phổi, ung thư gan gây tử vong hàng đầu ở nam giới, tỷ lệ mắc ung thư gan chuẩn theo tuổi của nam giới là 16,5/100.000 dân, nữ giới là 5,5/100.000 dân. Hiện nay Việt Nam chưa có một thống kê đầy đủ về tỷ lệ mắc ung thư gan trên phạm vi cả nước, tuy nhiên một số báo cáo dịch tễ khu vực trên cơ sở điều tra số liệu tại các bệnh viện ở cả ba vùng Bắc, Trung, Nam. Tại Hà Nội cho thấy ung thư gan chiếm vị trí nhất, nhì trong các loại ung thư. Độ tuổi mắc HCC nhiều nhất từ 55-64 tuổi. Theo Hà Văn Mạo và cộng sự khi khám 1251 bệnh nhân viêm gan có 193 bệnh nhân HCC, chiếm tỷ lệ 15,4% [13]. Theo Lê Sỹ Sâm và cộng sự nghiên cứu tình hình điều trị ung thư tại khoa Ung bướu Bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh trong 3 năm từ 2012-2014, ghi nhận có tổng cộng 1.684 bệnh nhân ung thư nhập viện điều trị, trong đó ung thư gan đứng vị thứ tư, tuổi mắc bệnh đa số trên 65 tuổi [14]. Theo Nguyễn Út và cộng sự năm 2017, khi đánh giá tình hình bệnh nhân ung thư điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng giai đoạn 2013-2016, bệnh viện tiếp nhận 22.904 trường hợp đến khám và điều trị. Trong đó có 17.061 bệnh nhân ung thư, chiếm tỷ lệ 74,5%; ung thư gan đứng vị trí thứ 5, độ tuổi thường tập trung trên 60 tuổi, tỷ lệ mắc ung thư ở nam giới luôn cao hơn nữ giới trong các loại ung thư phổi, đại trực tràng, dạ dày và gan mật [15]. Theo nghiên cứu Nguyễn Thị Như Tú ghi nhận ung thư tại một số bệnh viện tỉnh Bình Định 2010-2012 có kết quả, tổng số ca mới mắc ung thư tại tỉnh Bình Định là 1.983 trường hợp, tỷ lệ nam giới mắc ung thư nhiều hơn nữ giới. Riêng ung thư gan nam giới có tỷ lệ mắc đứng hàng đầu của tỉnh, nguyên nhân chủ yếu do virus HBV, HCV, rượu và độc tố Aflatoxin được ghi nhận [5],[16].

1.1.2. Những yếu tố nguy cơ ung thư gan

1.1.2.1. Virus viêm gan B (HBV)

Sự phù hợp giữa tỷ lệ nhiễm HBV mạn và tỷ lệ mắc bệnh HCC là khá chặt chẽ. Ở các nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao và tỷ lệ bị ung thư gan cao, trong

khi các nước phương Tây tỷ lệ nhiễm HBV mạn thấp, dưới 1% nên tỷ lệ bệnh nhân bị HCC cũng hiếm gặp. Một nghiên cứu tiến cứu thuần tập từ châu Âu trên các bệnh nhân xơ gan còn bù do HBV cho thấy, ở giai đoạn tiến triển thời gian kéo dài xơ gan và tuổi cao là các yếu tố nguy cơ cho HCC. Nhưng khi bệnh nhân có ức chế sự sao chép của virus hoặc làm mất HBsAg trong huyết thanh sẽ làm giảm thấp nguy cơ tiến triển thành HCC. Theo Tổ chức Y tế Thế giới khuyến nghị tiêm phòng vaccine dự phòng HBV có thể ngăn ngừa được khoảng 70% HCC ở các vùng có tỷ lệ nhiễm HBV cao [17],[18],[19]. Nguy cơ bị HCC ở nam giới chiếm 9,6% khi dương tính với HBsAg nhưng tỷ lệ này sẽ tăng lên 60,2% ở những bệnh nhân có HBsAg và HBeAg cùng dương tính. Bệnh nhân xơ gan có hơn 50% trường hợp HCC ở khu vực châu Á là do HBV [18],[20],[21].

Hiện nay đã xác định được 8 kiểu gen của HBV, được ký hiệu từ A đến H. Khi bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen C sẽ có nguy cơ tiến triển HCC cao hơn so với nhiễm HBV kiểu gen B, do có hàm lượng HBV-DNA trong huyết thanh cao hơn và đáp ứng kém với các thuốc kháng virus [19]. Protein HBx của HBV có liên quan trực tiếp đến sự hình thành HCC. Protein p53 là sản phẩm của gen ức chế khối u có nhiều hoạt động sinh học quan trọng đối với sự kiểm soát tế bào. Sự kết hợp protein HBx với protein p53 sẽ làm p53 mất chức năng tế bào tổn thương chết theo chương trình và sửa chữa các sai lệch AND, dẫn đến các chu kỳ tế bào mất sự kiểm soát [22]. Ngoài ra, cơ chế gây bệnh của HBV còn thông qua quá trình nhân lên của HBV không gây độc trực tiếp tế bào gan, điều này phù hợp những ghi nhận trên bệnh nhân viêm gan B không triệu chứng. Ngoài ra do cơ chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ chống lại các kháng nguyên của virus được biểu hiện trên bề mặt tế bào gan bị lây nhiễm làm tổn thương tế bào gan. Cơ chế trên thể hiện ở những bệnh nhân có sức đề kháng yếu, bị nhiễm HBV. Các yếu tố chủ yếu gây viêm hoại tử tế bào gan, tăng sinh, xơ hóa, xơ gan và cuối cùng là ung thư gan [18].

1.1.2.2. Virus viêm gan C (HCV)

Các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới có nhận xét, bệnh lý HCC liên quan đến HCV hầu hết xuất hiện trên nền xơ gan 90-95%, đây là yếu tố nguy cơ chính của bệnh lý HCC ở các nước phương Tây và Nhật Bản. Nhiễm virus viêm gan C gây ra quá trình viêm mạn tính mà hậu quả gây xơ hóa gan, yếu tố đầu tiên của HCC. Nhiễm virus viêm gan C liên quan đến quá trình sinh ung thư qua cơ chế làm đột biến nhiễm sắc thể, những người nhiễm HCV thì nguy cơ bị HCC tăng 17 lần, tuy nhiên tỷ lệ HCC những người có các dấu ấn HCV được phát hiện khác nhau tùy từng vùng. Chúng ta rất khó đánh giá khoảng thời gian từ khi nhiễm HCV đến khi phát triển thành xơ gan và HCC bởi vì đa số các trường hợp nhiễm HCV cấp tính không phát hiện được. Khoảng 85% trường hợp nhiễm HCV không thải loại được virus, 1/3 số bệnh nhân phát hiện được ARN virus có hàm lượng men gan trong giới hạn bình thường và 2/3 số bệnh nhân còn lại tiến triển thành viêm gan mạn tính. Những bệnh nhân bị nhiễm HCV sau tuổi 35 hoặc những trường hợp suy giảm miễn dịch sẽ tiến triển đến xơ gan nhanh hơn. Ngoài ra, khi nam giới uống rượu trên 50 gam/ngày hoặc có đồng nhiễm với viêm gan virus B hoặc HIV cũng sẽ thúc đẩy nhanh quá trình tiến triển thành xơ gan [12],[23],[24].

Sự đồng nhiễm HBV, HCV: HBV và HCV đều có đường lây nhiễm giống nhau nên tần suất đồng nhiễm hai loại virus này cao hơn xác suất ngẫu nhiên. Một số nghiên cứu tương tác giữa HBV và HCV invitro cho thấy HCV có khả năng ức chế sự tăng sinh của HBV. Vì vậy sự đồng nhiễm ít có khả năng hiệp đồng gây ra HCC. Theo Chuang và cộng sự khi nghiên cứu ở vùng có nội dịch cao của bệnh nhân nhiễm HBV cho thấy, nguy cơ tương đối bệnh nhân bị HCC khi có HBsAg(+) mạn là 13,96 lần, khi anti HCV(+) là 27,12 lần và khi đồng nhiễm HCV+HBV lên đến 40,05 lần. Các số liệu này cho thấy tác dụng của đồng nhiễm sẽ làm tăng nguy cơ gây HCC theo sự cộng lực

hơn là hiệp lực. Ngoài ra HCV, HBV đều có thể gây viêm gan hoạt động và xơ gan, đây là yếu tố tiền đề của ung thư gan. Mặc dù vậy cơ chế gây bệnh sinh phân tử của HCC do đồng nhiễm chưa được hiểu biết tường tận khi mà cả hai virus này đều có thể tương tác với các protein có chức năng của sinh trưởng, biệt hóa, sửa chữa DNA tế bào và chết tế bào theo chương trình [15],[17],[18],[19].

1.1.2.3. Rượu

Rượu không phải là một chất gây ung thư nhưng rượu kích thích một số enzyme tạo ra các biến đổi sinh học thứ cấp, tăng sinh tổng hợp Cytochrome P450 II E1 làm tăng cường sản xuất các gốc oxy tự do. Enzyme này có khả năng chuyển hóa một số chất tiền sinh ung thư thành chất sinh ung thư. Ở các nước công nghiệp, bệnh nhân nghiện rượu là một trong những yếu tố nguy cơ chính của xơ gan và cho sự phát triển thành HCC, đặc biệt trên những người uống với số lượng 50-70gam/ngày hoặc hơn. Bệnh nhân thường xuyên uống rượu làm tăng nguy cơ mắc HCC lên hai lần so với những người không uống rượu, nếu bệnh nhân uống trên 80gam/ngày và trên 10 năm thì nguy cơ bị HCC cao hơn, từ 5-7 lần. Uống rượu kéo dài gây thoái hóa mỡ các tế bào gan, có khoảng 30% trường hợp tiến triển thành xơ gan và làm tăng nguy cơ phát triển thành HCC [25]. Ngoài ra, người ta cũng thấy tác động hiệp đồng của nghiện rượu với tình trạng nhiễm virus viêm gan. Nghiên cứu của Donato-Ý cho thấy nguy cơ HCC tăng gấp 2 lần ở những người nghiện rượu sử dụng trên 60 gam/ngày có nhiễm virus viêm gan C so với những người nghiện rượu nhưng dấu ấn HCV âm tính. Ở Việt Nam, xơ gan do rượu có xu hướng ngày càng gia tăng, tỷ lệ bị HCC trên những bệnh nhân này cũng tăng lên, mặc dù chưa có số liệu chính thức về tỷ lệ mắc hàng năm ở những đối tượng này [13].

1.1.2.4. Đái tháo đường, béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

Đái tháo đường là một yếu tố nguy cơ gây HCC, cơ chế gây bệnh có thể gián tiếp do viêm gan nhiễm mỡ hay thông qua sự kích thích của yếu tố IGF. Ở các nước tiêu thụ nhiều rượu và có một tỷ lệ nhiễm các virus viêm gan ở mức trung bình như khu vực châu Âu, đây là yếu tố nguy cơ chính chiếm khoảng 85% các trường hợp bị HCC. Đái tháo đường làm tăng nguy cơ HCC cho dù có hoặc không kèm theo các yếu tố nguy cơ khác. Tuy nhiên nguy cơ này cao hơn khi đái tháo đường có kèm theo nghiện rượu hoặc nhiễm virus viêm gan. Nhiều nghiên cứu khác cũng chứng minh béo phì với chỉ số khối cơ thể (BMI) trên $30\text{kg}/\text{m}^2$ cũng làm tăng nguy cơ HCC. Sự phối hợp nhiều yếu tố của hội chứng rối loạn chuyển hóa như gan nhiễm mỡ cùng với béo phì và đái tháo đường hoặc tình trạng kháng Insulin làm thúc đẩy quá trình tiến triển xơ gan làm tăng nguy cơ bị HCC [13]. Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu gần đây được cho là một trong những yếu tố quan trọng của HCC. Trên thế giới tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở người lớn khoảng 20% và tỷ lệ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu khoảng 2%. Trong số này, có đến 20% tiến triển thành xơ gan. Trong khi đó, tỷ lệ viêm gan nhiễm mỡ không do rượu ở những người béo phì cao hơn nhiều từ 20-80% và tỷ lệ xơ gan khoảng 2-5% [12],[13],[26],[27].

1.1.2.5. Xơ gan

HCC là một bệnh lý phức tạp, phần lớn các trường hợp phát triển trên nền gan xơ, do vậy xơ gan được xem yếu tố nguy cơ quan trọng nhất để hình thành HCC. Quá trình xơ gan thúc đẩy sự tái tạo của tế bào gan, quá trình này có những thay đổi về gen, sự hoạt hóa các gen gây ung thư, bất hoạt các gen sửa chữa hoặc gen kìm hãm ung thư. Các hiện tượng này dẫn đến tăng tổng hợp ADN và sắp xếp lại cấu trúc ADN làm tăng nguy cơ chuyển dạng ác tính của tế bào gan. Trên lâm sàng những bệnh nhân bị nhiễm HBV, HCV mạn đã bị xơ gan có tần suất chuyển sang ung thư gan từ 3-7%/năm. Tuy nhiên HCC

cũng có thể phát sinh trực tiếp dưới tác động của các yếu tố nguy cơ mà không trải qua giai đoạn xơ gan [28],[29].

1.1.2.6. Aflatoxin (AF), viêm gan tự miễn, rối loạn chuyển hóa sắt, thiếu hụt Alphasatrypsin

Aflatoxin là một độc tố được tiết ra từ các chủng nấm mốc *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*. AF là tinh thể trắng bền với nhiệt, rất dễ phân hủy dưới ánh sáng mặt trời, tia tử ngoại, kiềm và có AF 17 loại khác nhau. Aflatoxin B1 đã được Tổ chức Nghiên cứu Ung thư Thế giới phân loại là một trong các tác nhân sinh ung thư rất phổ biến như các vùng châu Á, châu Phi [25]. Việt Nam là nước nằm ở khu vực địa lý khí hậu nhiệt đới nóng ẩm, rất thích hợp cho sự phát triển của nấm *Aspergillus*, khi người dân có thói quen sử dụng các sản phẩm tích trữ trong cộng đồng, nhất là các loại ngũ cốc khô như khoai, sắn, đậu, lạc,... Các nguồn thực phẩm này có nguy cơ cao chứa độc tố AF, góp phần vào nguy cơ phát triển HCC. Theo nghiên cứu Bùi Thị Thanh Hà cho thấy nguy cơ tương đối bị ung thư gan ở các bệnh nhân có Aflatoxin B1 lớn hơn 82,8 lần so với nhóm không nhiễm AF [28],[30].

Về yếu tố viêm gan tự miễn cho đến nay chỉ có một số ít các trường hợp HCC trên nền một bệnh gan tự miễn được báo cáo sau khi loại trừ các yếu tố nguy cơ khác. Hầu hết các trường hợp xảy ra khi đã có xơ gan. Trên những bệnh nhân này, các yếu tố như nam giới, có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xơ gan kéo dài trên 10 năm hoặc điều trị thuốc ức chế miễn dịch trên 3 năm, là những yếu tố dự báo cho phát triển HCC [30].

Tình trạng bệnh nhân bị tích lũy dư thừa sắt ở gan là hậu quả của một rối loạn chuyển hóa sắt do di truyền hoặc sự quá tải sắt do chế độ ăn. Tình trạng này có thể gây viêm hoại tử tế bào gan, dẫn đến xơ hóa gan và cuối cùng là xơ gan. Tuy nhiên một thực tế cho thấy các bệnh nhân được chẩn đoán HCC có rối loạn chuyển hóa sắt và xơ gan nhưng cũng xảy ra trên các

bệnh nhân chưa có xơ gan. Một nghiên cứu tại Thụy Điển cho thấy tỷ lệ mắc HCC ở những bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa sắt do di truyền cao hơn 17 lần so với dân số chung [31]. Ngoài ra bệnh nhân bị thiếu hụt Alpha1- antitrypsin là nguyên nhân chủ yếu đòi hỏi phải ghép gan ở trẻ em, chỉ một tỷ lệ nhỏ trên các bệnh nhân này tiến triển đến xơ gan rồi ung thư gan. Thiếu hụt alpha1-Antitrypsin gây ra bệnh gan và thường xảy ra trong độ tuổi trưởng thành [32].

1.1.3. Biểu hiện lâm sàng, mô học ung thư biểu mô tế bào gan

1.1.3.1. Triệu chứng cơ năng

- Triệu chứng thường gặp nhất là cảm giác đau và nặng tức vùng hạ sườn phải hoặc thượng vị, gặp trong khoảng 50% bệnh nhân.

- Rối loạn tiêu hóa: chướng bụng đầy hơi, chán ăn, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy. Xuất huyết tiêu hóa là một biểu hiện hiếm gặp, có thể do tăng áp lực tĩnh mạch cửa với sự hiện diện của giãn tĩnh mạch thực quản.

- Khó thở được mô tả trong một số trường hợp có tràn dịch hoặc tràn máu màng phổi, hiếm hơn là do khối ung thư quá lớn đội lên cơ hoành phải hoặc di căn lan tràn ở phổi, sốt kéo dài gặp ở 10-40% bệnh nhân.

1.1.3.2. Triệu chứng thực thể

Các triệu chứng thực thể ung thư biểu mô tế bào gan tùy thuộc vào giai đoạn của bệnh.

- Gan lớn là triệu chứng thường gặp nhất, có khi gan lớn nhiều gò lên thấy rõ ở hạ sườn phải. Gan thường có tính chất như bề mặt không đều, lổn nhổn, mật độ cứng hoặc chắc, ấn chỉ đau tức nhẹ, hiếm khi đau dữ dội. Một số trường hợp chỉ có gan trái lớn dưới bờ sườn.

- Da vàng rơm hay xanh búng do chèn ép đường mật trong gan, lách lớn, một triệu chứng liên quan với hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa

- Tràn dịch màng bụng do ung thư di căn vào màng bụng hoặc hội chứng Budd-Chiari gây ra do khối u xâm lấn vào các tĩnh mạch trên gan [33],[34]

1.1.3.3. Mô học của ung thư biểu mô tế bào gan

Các u ác tính nguyên phát có thể phát sinh từ thành phần biểu mô hoặc từ thành phần không phải biểu mô, trong đó ung thư biểu mô là loại hay gặp nhất và giữ vị trí quan trọng nhất trong bệnh học ung thư gan. Về phân loại Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra bảng phân loại các khối u gan gồm:

- Ung thư biểu mô tế bào gan
- Ung thư biểu mô đường mật trong gan
- Thể hỗn hợp tế bào gan-tế bào đường mật
- Ung thư biểu mô tuyến nang đường mật
- Ung thư biểu mô không biệt hóa
- U nguyên bào gan [33],[35].

1.1.4. Các phương pháp chẩn đoán ung thư gan

1.1.4.1. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh

- *Siêu âm (SA) doppler màu*: bằng cách ghi tốc độ, chiều chảy và phân biệt dòng chảy bằng mã hiện màu, cho biết tình trạng giàu mạch hay nghèo mạch ở ngoại vi hay trung tâm u. SA doppler cho biết tình trạng tăng sinh mạch ngay cả khi u nhỏ. SA doppler năng lượng có độ nhạy cao nên có thể thăm dò được các mạch máu nhỏ. Trong hơn 75% bệnh nhân HCC thường thấy tăng sinh mạch máu trong khối u, kèm hình mạch ở chu vi khối u giống hình giỏ. Một số chẩn đoán phân biệt HCC dựa trên SA doppler màu như u mạch máu, di căn gan của ung thư, tăng sản nốt khu trú và u tuyến tế bào gan [36],[37],[38],[39],[40].

- Siêu âm cản âm trong thực hành lâm sàng bệnh lý gan mật đã làm thay đổi giá trị của phương pháp này trong chẩn đoán HCC. Đặc điểm điển hình HCC trên SA cản âm là ổ tăng âm mạnh ngay sau khi tiêm chất cản âm từ 15-20 giây và giảm âm rõ ở thì muộn hơn từ 2-3 phút khi so sánh với nhu mô xung quanh. Trong siêu âm cản âm, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo

đương tính tương ứng 89-96%, 60-67% và 96%. SA cản âm sử dụng Sonazoid, một chất cản âm mới ngoài cung cấp đặc điểm tưới máu trong khối u thì mạch máu còn đánh giá đặc điểm u gan thì muện Kupffer, nếu tổn thương lành tính vẫn có khả năng tương phản kéo dài thuộc thì muện. SA cản âm với Sonazoid giúp nâng cao hơn nữa khả năng chẩn đoán chính xác HCC [38],[41],[42],[43],[44].

- CT Scan đa dãy trong chẩn đoán ung thư gan

CT Scan là một phương tiện được sử dụng rộng rãi nhất để chẩn đoán HCC, ngoài ra nó có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán phân biệt, chẩn đoán giai đoạn cũng như đánh giá kết quả điều trị HCC. Nhờ nâng cao độ phân giải cả về thời gian và không gian, CT Scan đa dãy có ưu điểm là thời gian quét nhanh hơn, lát cắt mỏng hơn và trường quét rộng hơn, cho phép sử dụng thuốc cản quang đường tĩnh mạch để đánh giá đặc điểm tưới máu của u gan. Kỹ thuật này có thể tái tạo được hình ảnh của u gan một cách chọn lọc ở từng khu vực nhỏ, dựng hình không gian ba chiều giúp chẩn đoán chính xác hơn tổn thương khu trú. Hình ảnh điển hình của HCC là ngấm thuốc cản quang mạnh thì động mạch, thải trừ thuốc nhanh ở thì tĩnh mạch cửa và thì muện. Đây là đặc điểm quan trọng và tin cậy nhất của CT Scan đa dãy trong chẩn đoán HCC, mặc dù một số đặc điểm khác cũng có giá trị như viền ngấm thuốc ngoại vi gợi ý vỡ xơ, cấu trúc dạng khảm bên trong khối u, xâm lấn các nhánh tĩnh mạch cửa. So với CT Scan thường, CT Scan đa dãy ba thì có độ nhạy cao hơn rất nhiều trong chẩn đoán HCC. Tuy nhiên độ nhạy của CT Scan đa dãy vẫn còn hạn chế trong việc phát hiện những bệnh nhân HCC có kích thước u dưới 1cm [38],[44],[45],[46],[47].

- Chụp cộng hưởng từ (MRI)

MRI đóng vai trò hết sức quan trọng trong chẩn đoán bệnh lý gan mật nhằm phát hiện, mô tả đánh giá giai đoạn cũng như theo dõi đáp ứng điều trị

và tái phát. Khả năng phát hiện, mô tả tổn thương của MRI được dựa trên các kỹ thuật chuỗi xung đặc hiệu, phản ánh sự khác nhau ở trong một hoặc nhiều thông số như tỷ trọng nước, sự thay đổi hóa học,... Chụp MRI sẽ cung cấp hình ảnh tương phản của khối u so với nhu mô gan tốt hơn so với chụp CT Scan. Chụp MRI động cung cấp rất tốt các đặc điểm tăng sinh mạch, điển hình của HCC là bắt thuốc thì động mạch và thải trừ nhanh với độ nhạy, độ đặc hiệu lên đến 90-95%. Tuy nhiên độ nhạy của MRI cũng còn thấp khi đánh giá các khối u gan kích thước nhỏ [41],[45],[46]. Để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của MRI trong chẩn đoán HCC trên nền xơ gan, các chất đối quang từ được sử dụng nhằm đánh giá đặc điểm ngấm thuốc và thải trừ thuốc của tổn thương so với nhu mô gan lành, bao gồm các chất gadolinium không đặc hiệu và các chất đối quang đặc hiệu với gan. Chụp MRI sử dụng chất đối quang từ giúp nâng cao khả năng chẩn đoán chính xác HCC, một số trường hợp tương đương với kết quả mô bệnh học. Một kỹ thuật chụp MRI khác có nhiều hứa hẹn trong chẩn đoán HCC là chụp cộng hưởng từ khuếch tán DWI, giúp phân biệt nốt ác tính với các tổn thương lành tính khác của gan, theo dõi đáp ứng điều trị sau hóa tắc mạch và tăng khả năng phát hiện HCC trên nền xơ gan khi có sử dụng thuốc đối quang từ gadolinium [47],[48].

- *Chụp xạ hình và PET/CT*

PET/CT là phương pháp có giá trị cao trong đánh giá giai đoạn, tiên lượng, phát hiện tái phát và đánh giá kết quả điều trị ung thư, tuy nhiên trong HCC vẫn chưa được khẳng định nhiều. Hiện nay chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) và chụp cắt lớp vi tính phát xạ positron-PET/CT sử dụng F18-FDG cũng là một trong những phương pháp có giá trị trong chẩn đoán HCC, đánh giá giai đoạn, tiên lượng, đánh giá kết quả điều trị HCC và phát hiện tái phát, khác với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc, giải phẫu như chụp CT Scan

hay MRI, PET ghi lại hình ảnh định tính và định lượng quá trình chuyển hóa của các bệnh lý thông qua dược chất phóng xạ. Hiện nay, F18-FDG đang được sử dụng phổ biến nhất, một chất đánh dấu dùng để chụp PET/CT. Độ nhạy của 18-FDG PET/CT trong chẩn đoán HCC khác nhau tùy thuộc vào mức độ biệt hóa của tế bào. Các nghiên cứu cho thấy, sự bắt giữ F-18 FDG tăng cao trên các trường hợp HCC có độ ác tính cao và kém biệt hóa, tuy vậy khi sử dụng F-18 FDG để phát hiện HCC độ ác tính thấp còn nhiều hạn chế. Do đó nhiều nghiên cứu đề cập đến việc sử dụng các dược chất phóng xạ khác như C-11 acetate, F-18 fluorocholin (FCH) trong chẩn đoán HCC. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy PET/CT rất hữu ích trong đánh giá kết quả sau điều trị hóa tắc mạch hoặc các phương pháp can thiệp qua da, tuy nhiên giá thành còn cao nên PET/CT chưa được áp dụng rộng rãi trong lâm sàng [49],[50],[51],[52],[53].

- Một số hướng dẫn chẩn đoán HCC dựa vào chẩn đoán hình ảnh

Những tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh, cho phép khẳng định chẩn đoán HCC mà không cần dựa vào các phương pháp xâm nhập như chọc hút tế bào, sinh thiết. Các hướng dẫn chẩn đoán được sử dụng rộng rãi trên thế giới như hướng dẫn của Hội Gan mật Nhật Bản (JSH), Hội Gan mật châu Á Thái Bình Dương (APASL), Hội Gan mật châu Âu (EASL), Hội Gan mật Hoa Kỳ (AASLD), Hướng dẫn Điều trị Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN guidelines), Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC), Hội Ung thư châu Âu (ESMO), Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan của Nhật Bản,... Mặc dù có một số điểm khác biệt, nhưng tất cả các hướng dẫn đều đã nhấn mạnh đến vai trò của phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong chẩn đoán và điều trị HCC [38],[37],[40],[41].

1.1.4.2. Phương pháp chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học

Chọc hút tế bào và sinh thiết gan bằng kim nhỏ là các phương pháp giúp chẩn đoán xác định, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán HCC.

- *Chẩn đoán tế bào học*

Để chẩn đoán HCC các tác giả chọn phương pháp chẩn đoán tế bào học, tuy nhiên chưa có sự đồng thuận trong tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học của bệnh lý HCC mà các tác giả đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán riêng, có một số tiêu chuẩn như tế bào biểu mô gan ung thư thường có kích thước to nhỏ khác nhau, đứng riêng rẽ, từng đám hoặc từng bè, xuất hiện giọt mật bên trong tế bào trên tiêu bản nhuộm giemsa, những giọt này nằm trong nguyên sinh chất của tế bào, bắt màu xanh lục, có nhiều hạt nhân hay sự xuất hiện những hốc sáng bên trong bào tương của các tế bào gan u, các thể vùi ura acid, thể vùi ura bazơ và tính biệt hóa cao, vừa, thấp của u.

- *Chẩn đoán mô bệnh học*

Chẩn đoán mô bệnh học là phương pháp xác định chính xác nhất trong các phương pháp chẩn đoán HCC, mô bệnh học trong HCC được chia ra thành các thể bệnh như:

+ Ung thư gan thể bè là các tế bào ung thư thường tạo nên các bè tế bào gan với một hoặc nhiều hàng tế bào, các bè này được tách ra bởi các xoang mạch rộng nhưng do mất cực tính nên các bè sắp xếp theo hướng khác nhau

+ Ung thư gan thể ống tuyến, nhiều lúc loại này có thể nhầm với ung thư biểu mô đường mật vì các tế bào này có hình trụ hoặc vuông sắp xếp tạo thành hình ống rộng hẹp khác nhau với một hoặc nhiều hàng tế bào.

+ Ung thư gan thể đảo: các tế bào ung thư tạo thành những đám nhỏ, đứng tách biệt nhau bởi những xoang huyết quản giãn rộng.

+ Ung thư gan thể nhú: các tế bào ung thư bao quanh một trục liên kết tạo thành dạng nhú, phần đáy của nhú có một số hàng tế bào, phần trên của nhú chỉ có một hàng tế bào.

Ung thư gan thể không điển hình thường rất khó chẩn đoán do các tế bào ít dính vào nhau, đứng riêng lẻ và có nhiều hình thái [54].

1.1.4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Đánh giá giai đoạn lâm sàng trong ung thư gan có ý nghĩa rất quan trọng trong việc tiên lượng cũng như lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Bệnh lý HCC khác với đa số các loại ung thư khác, chủ yếu sử dụng hệ thống phân loại TNM, trong ung thư gan hệ thống phân loại này không được sử dụng rộng rãi do bỏ qua yếu tố chức năng gan, một yếu tố cốt yếu ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như kết quả điều trị.

Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn HCC theo Barcelona [38],[55]

Giai đoạn	Tình trạng u/Triệu chứng	Chức năng gan (Child-Pugh)
0 (rất sớm)	Một u đơn độc < 2 cm	A
A (sớm)	Một u đơn độc ≤ 5 cm hoặc ≤ 3 u, mỗi u ≤ 3 cm	A-B
B (trung gian)	Nhiều u, lớn, không triệu chứng	A-B
C (tiến triển)	U mọi kích thước, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc di căn ngoài gan	A-B
D (cuối)	Bất kỳ yếu tố trên	C

Bảng 1.2. Hệ thống điểm Child Pugh đánh giá chức năng gan

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin huyết thanh (mg%)	< 2	2-3	>3
Albumin huyết thanh (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,71-2,2	> 2,2
Cổ trướng	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	Khó kiểm soát
Bệnh lý não gan	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	Khó kiểm soát

Child A: 5-6 điểm Xơ gan còn bù
 Child: 7-9 điểm; Xơ gan mất bù
 Child C: ≥ 10 điểm Xơ gan mất bù

Bảng 1.3. Phân loại Okuda

Chỉ số	(-)	(+)	Giai đoạn
Kích thước u	< 50% gan	>50% gan	I: không có yếu tố (+) II: 1-2 yếu tố (+) III: 3-4 yếu tố (+)
Cổ trướng	Không	Có	
Billirubin	≤ 3 mg/dL	>3 mg/dL	
Albumin huyết thanh	>3 g/dL	≤3 g/dL	
Thời gian sống trung bình không điều trị lần lượt cho giai đoạn I, II, III: 8,3 năm, 2 năm và 0,7 năm.			

Bảng 1.4. Phân loại CLIP

Điểm	Child-Pugh	Khối u	AFP	Huyết khối TM cửa
0	A	Khối ≤ 50% gan	< 400 ng/dL	Không
1	B	Nhiều khối ≤ 50% gan	≥ 400 ng/dL	Có
2	C	Khối >50% gan		
Thời gian sống trung bình lần lượt 36, 22, 9, 7 và 3 tháng cho tổng điểm CLIP tương ứng 0, 1, 2, 3 và 4-6 điểm.				

- Bảng phân loại Okuda tiên lượng dựa vào các tiêu chí kích thước u và chức năng gan, cách đánh giá này rất có giá trị đối với các khối u lớn ở giai đoạn muộn, song không phù hợp với các khối u nhỏ giai đoạn sớm.

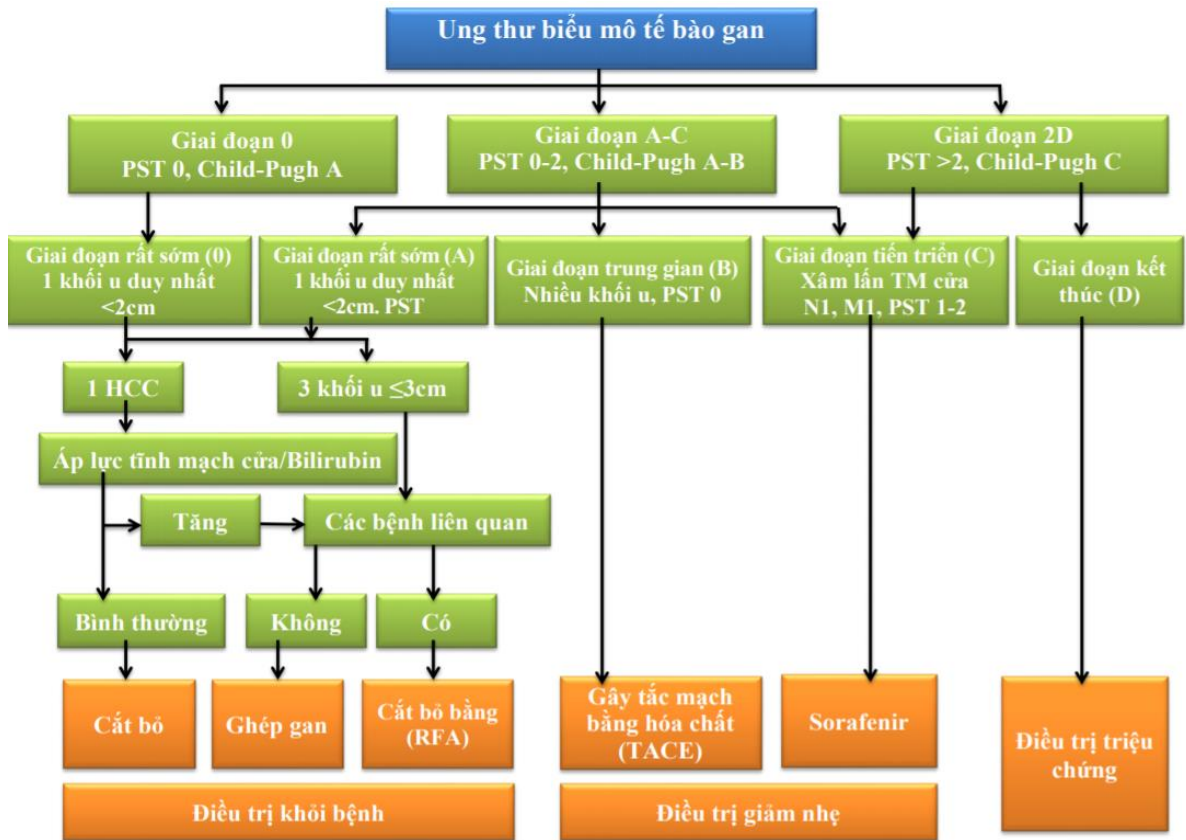
- Phân loại CLIP tiên lượng dựa vào các yếu tố chức năng gan, kích thước, số lượng u, nồng độ AFP và xâm lấn mạch, tuy nhiên, không phân loại được các trường hợp có khả năng áp dụng điều trị triệt căn như cắt gan hay ghép gan.

1.1.5. Các phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị HCC, lựa chọn các phương pháp điều trị thích hợp nhằm làm tăng hiệu quả và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Việc chọn lựa và phối hợp các phương pháp điều trị

được quyết định bởi hội đồng chuyên môn các chuyên khoa như ung thư, nội tiêu hóa, ngoại tiêu hóa, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh...và dựa vào 2 tiêu chuẩn chính: đặc điểm khối u gan (số lượng, kích thước, xâm lấn mạch máu) và mức độ nặng nề của bệnh gan mạn tính.

Hiện nay trên thế giới áp dụng hai phác đồ điều trị HCC: phác đồ hướng dẫn điều trị theo Hội Gan mật châu Á - Thái Bình Dương (APASL) và phác đồ hướng dẫn điều trị theo Hội Gan mật Hoa Kỳ (AASLD) dựa trên bảng phân loại HCC của BCLC [56],[57].

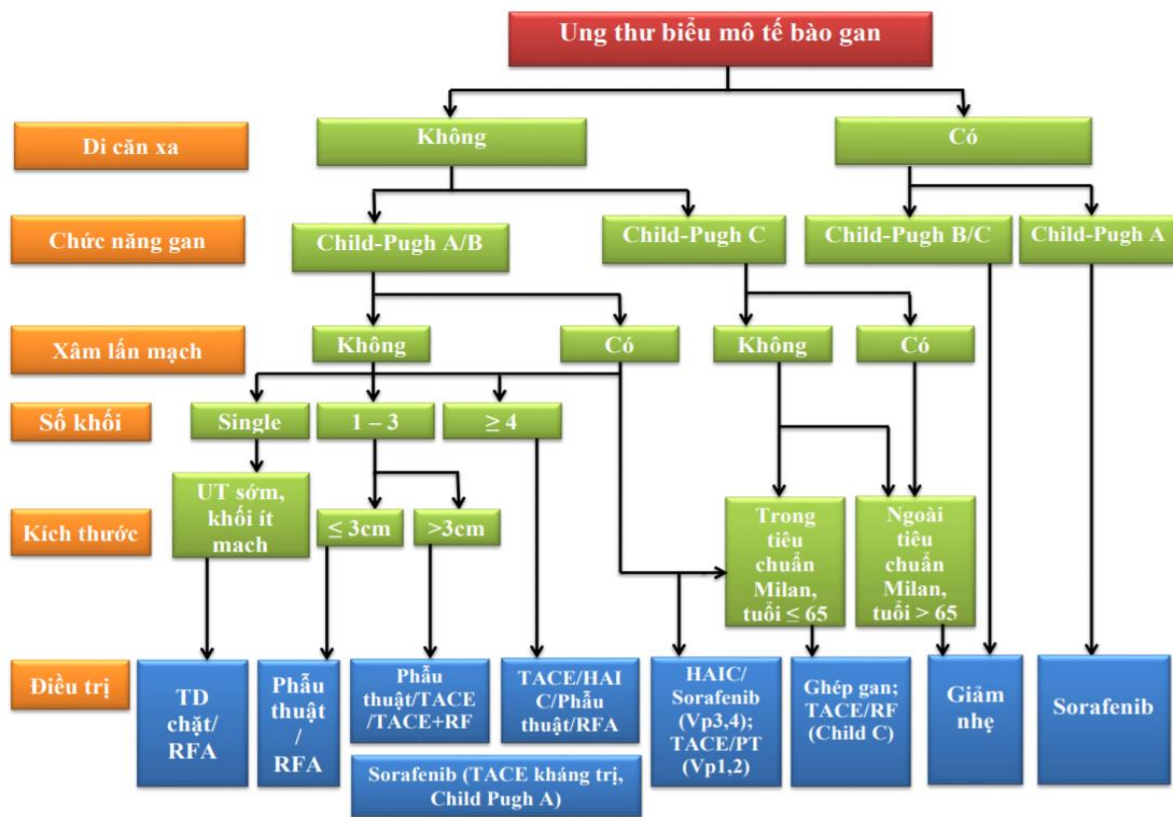


Hình 1.3. Phác đồ hướng dẫn điều trị ung thư gan nguyên phát theo AASLD năm 2018 [56],[58],[59]

Hiện chưa có những thử nghiệm lâm sàng tiến cứu để chỉ ra vị trí, thứ bậc của ba phương pháp, phương pháp được xem là điều trị triệt căn như ghép gan, phẫu thuật cắt gan và tiêu hủy tại chỗ khối u gan qua da. Hiện nay điều trị HCC được phân ra thành ba phương pháp chính như sau:

- Điều trị triệt căn cho phép lấy bỏ hoặc phá hủy toàn bộ khối u.
- Điều trị tạm thời với mục đích tăng thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân khi không thể điều trị triệt căn.
- Điều trị hỗ trợ trước hoặc sau điều trị triệt căn nhằm tăng hiệu quả của phương pháp điều trị chính.

Hiện tại Bệnh viện Trung ương Huế áp dụng các phương pháp điều trị chính cho bệnh lý HCC là RFA, TOCE và phẫu thuật cắt gan.



Hình 1.4. Khuyến cáo điều trị HCC theo JSH [60]

1.1.5.1. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần (RFA)

- Cơ chế trong điều trị HCC bằng RFA

Hiện tượng truyền năng lượng vào tổ chức các tế bào ung thư rất nhạy cảm với nhiệt so với các tế bào lành. Thông thường với nhiệt độ 42⁰C các tế bào bắt đầu bị tổn thương, khi nhiệt độ trên 42⁰C các thành phần trong tế bào sẽ bị hủy hoại, khi nhiệt độ 46⁰C với thời gian đốt 8 phút các tế bào ung thư bị

tiêu diệt hoàn toàn, nếu nhiệt độ 51°C chỉ cần thời gian đốt trong 2 phút. Khi nhiệt độ trên 60°C làm protein trong tế bào bị biến dạng, màng đôi lipid của tế bào tan chảy ra và tế bào chết không hồi phục. Thuật ngữ radiofrequency được sử dụng để mô tả tần số của dòng điện xoay chiều được sử dụng nằm trong phạm vi của tần số radio từ 200-1200 MHz. Bản thân các sóng tần số radio hay radiofrequency này không gây nên các tổn thương mô mà chính hiện tượng nhiệt nóng được tạo ra từ dòng điện xoay chiều tác động lên các mô gây biến chất protein và gây bốc hơi nước nội bào dẫn đến hoại tử mô. Chính vì hiện tượng kích thích ion chỉ xảy ra quanh đầu kim điện cực nên có thể kiểm soát được diện tổn thương trong khi đốt. Mức độ tổn thương mô quanh điện cực tăng lên khi tăng nhiệt độ và thời gian đốt. Khi nhiệt độ tăng lên trên 100°C sẽ bốc hơi hoàn toàn nước nội bào, hoại tử tế bào, các mạch máu nhỏ bị hủy hoại hoàn toàn và làm thuyên tắc động mạch gan, tĩnh mạch cửa, các nhánh tĩnh mạch trên gan có kích thước nhỏ hơn 3mm mà hệ quả làm tăng trở kháng tại chỗ, chính vì vậy mà vùng tổn thương được tạo ra sẽ bị giới hạn lại [61],[62],[63],[64].

- Chỉ định

RFA được chỉ định trong điều trị các khối u ác tính của gan vượt quá khả năng phẫu thuật. Những bệnh nhân không thể cắt gan được do nhiều lý do như toàn thân suy kiệt, suy chức năng gan hay xơ gan, vị trí giải phẫu của u không thuận lợi do nằm sát các cuống mạch mật chính vùng rốn gan và từ chối phẫu thuật được chỉ định RFA. Những nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả của RFA trong các di căn khác đến gan hay ở những bệnh nhân ung thư gan tiến triển đang chờ ghép gan.

Hiện nay, phương pháp điều trị RFA được chứng minh là có giá trị trong chỉ định điều trị những bệnh nhân có tối đa bốn khối u với đường kính

tối đa 3-5cm, nhưng nhiều nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân cho thấy phương pháp cũng rất hiệu quả trong điều trị các khối u gan nguyên phát và u di căn có đường kính lớn từ 5-10cm. Ngoài ra, RFA được mở rộng chỉ định trong việc phối hợp với phẫu thuật cắt gan do ung thư, khi mà khối u lan tỏa cả hai phần gan thì sẽ cắt phần gan có khối u chính và sẽ điều trị RFA khối u nằm về phần gan còn lại. Trong kỹ thuật cắt gan do ung thư, phương pháp điều trị RFA còn được ứng dụng phối hợp trên đường cắt gan nhằm mục đích tạo ra đường cắt gan sạch về khía cạnh ung thư học và ít chảy máu. Nhiều nghiên cứu cho thấy, phương pháp điều trị RFA còn hiệu quả làm giảm triệu chứng đau trong ung thư gan giai đoạn cuối. Hầu hết các tác giả đều khuyến cáo không nên áp dụng cho những bệnh nhân có nhiều hơn 4 khối u, kích thước khối u quá lớn ($> 10\text{cm}$), xơ gan nặng (Child C), có bệnh lý ngoài gan nặng kèm theo, hay thời gian sống mong đợi dưới 6 tháng. Về tần suất biến chứng khi điều trị bằng RFA thay đổi từ 5-12%. Triệu chứng đau và cảm giác khó chịu vùng gan kèm sốt mức độ nhẹ ngay sau điều trị RFA hoặc suy chức năng gan cũng thường xảy ra. Sự tạo thành ổ áp xe từ khối u hoại tử và có thể điều trị khối u bằng nội khoa hoặc dẫn lưu dưới hướng dẫn siêu âm hay dưới cắt lớp vi tính. Máu tụ dưới bao gan cũng thường gặp với kỹ thuật RFA qua da, thường chỉ ở mức độ nhẹ không cần điều trị và tự khỏi [64],[65],[66].

1.1.5.2. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng TOCE (TACE)

Thuật ngữ hóa tắc mạch (CE) là một khái niệm của kỹ thuật can thiệp nội mạch, bao gồm một nhóm kỹ thuật khác nhau gồm tắc động mạch (TAE), hóa trị qua động mạch (TAC), hóa trị qua động mạch có lipiodol (TAC and lipiodol), hóa tắc mạch (TACE) hay Transarterial Oily Chemoembolization (TOCE), xạ trị chiếu trong bằng Iod131 có lipiodol và mới đây là phương pháp hóa tắc mạch vi nang cầu (DC-Beads TACE) và tắc mạch bằng dược chất phóng xạ Yttrium -S.sphere.

Bảng 1.5. Phương pháp can thiệp nội mạch trong điều trị HCC

	Không lipiodol	Có lipiodol
Không tắc mạch	Hóa trị qua ĐM	Hóa trị có Lipiodol
Có tắc mạch	Hóa tắc mạch	Tắc mạch hóa dầu
- Xạ trị chiếu trong bằng Ytrium -90 - Hóa tắc mạch vi nang cầu (DC-Beads TACE)		

Nguyên lý của phương pháp tắc mạch hóa chất trong điều trị HCC là việc kết hợp hóa chất gây độc tế bào bơm trực tiếp vào động mạch nuôi khối u gây bít tắc động mạch nuôi khối u bởi các tác nhân tắc mạch, làm chậm và tắc nghẽn dòng máu nuôi khối u, từ đó gây ra sự thiếu máu nuôi dưỡng của tế bào ung thư và làm tăng thời gian tiếp xúc tế bào ung thư với các tác nhân hóa chất. Khi sự thiếu máu nuôi dưỡng của tế bào ung thư làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, dẫn đến làm tăng khả năng xâm nhập hóa chất vào trong tế bào ung thư. Phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu tải thuốc là một phương pháp hóa tắc mạch cải tiến sử dụng các hạt vi cầu, vừa là tác nhân tắc mạch cũng đồng thời là chất mang hóa chất và giải phóng hóa chất một cách bền vững, cho phép duy trì nồng độ thuốc ổn định trong khối u, đồng thời làm giảm nồng độ thuốc khuếch tán ra ngoài tuần hoàn ngoại vi, hiện nay có một số loại hạt vi cầu tải hóa chất như hạt DC Beads, hạt HepaSphere được thiết kế đặc hiệu cho kỹ thuật hóa tắc mạch và có thể chuyển tải cùng với hóa chất chống ung thư như doxorubicin, irinotecan...[63],[67],[68].

Bình thường tế bào gan được nuôi dưỡng từ hai nguồn máu là 70-80% từ tĩnh mạch cửa và 20-30% từ hệ thống động mạch gan. Trong ung thư, khối u được nuôi dưỡng 100% từ hệ thống động mạch gan nên tiến hành nút hóa chất động mạch nuôi dưỡng u từ động mạch gan có tác dụng tốt và không ảnh hưởng đến nhu mô gan lành. Hóa chất chống ung thư sau khi

được trộn với lipiodol thành huyền dịch, lipiodol sẽ bọc thuốc chống ung thư bên trong và tạo thành các hạt rất nhỏ. Khi bơm các hạt này vào mạch máu của khối u, các hạt sẽ giải phóng dần dần hóa chất chống ung thư vào khối u, kéo dài thời gian tác dụng của hóa chất đối với khối u. Hơn nữa nút động mạch cấp máu cho u tạm thời bằng spongel có tác dụng lưu giữ thuốc lâu hơn trong khối u và kéo dài tác dụng của thuốc đối với khối u. Bản thân các hạt lipiodol cũng có tác dụng gây tắc các vi mạch của khối u làm cho u không phát triển. Đây là phương pháp được ứng dụng rộng rãi trên thế giới từ nhiều năm nay, nhất là tại Nhật Bản đã cho kết quả khả quan với tỷ lệ sống trên 3 năm đến 30%, đối với các u nhỏ hơn hoặc bằng 5cm tỷ lệ bệnh nhân sống 3 năm là 66-72%.

- Chỉ định

Có chẩn đoán tế bào học hay mô bệnh học là ung thư tế bào gan.

U không có chỉ định phẫu thuật hay bệnh nhân từ chối phẫu thuật, có thể một hay nhiều khối.

Không có huyết khối tĩnh mạch cửa, không có hạch di căn rốn gan.

Không có dấu hiệu suy chức năng gan (Child A) hoặc suy gan mức độ nhẹ.

- Chống chỉ định

Không tiến hành kỹ thuật ở các bệnh nhân ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa, di căn hạch rốn gan, dấu hiệu suy gan nặng.

- Ưu điểm

- + Phương pháp có thể điều trị được ung thư gan có nhiều khối u,
- + Có thể tiến hành được trên những bệnh nhân có xơ gan và chức năng gan không tốt lắm,
- + Có thể điều trị nhiều lần nhắc lại,
- + Nguy cơ tai biến ít, chỉ giống như chụp mạch,
- + Áp dụng được đối với ung thư gan có biến chứng vỡ u.

- Nhược điểm

- + Phương pháp điều trị tạm thời, không chữa khỏi bệnh,
- + Các ung thư gan ít mạch, hiệu quả điều trị thấp.
- + Giống như trong chụp mạch, trong một số trường hợp không thể tiến hành được về mặt kỹ thuật do không có đường vào do bị tắc, do bóc tách..., hay đường vào khó khăn như một số bệnh nhân lớn tuổi, có thay đổi giải phẫu động mạch gan...[69],[70],[71].

- Theo dõi và quản lý bệnh nhân HCC sau điều trị TOCE hoặc RFA

- + Sau khi điều trị và ra viện, bệnh nhân được hẹn tái khám sau một tháng.
- + Khi tái khám, bệnh nhân được khám lâm sàng, siêu âm, xét nghiệm định lượng các chỉ điểm ung thư.
- + Chỉ định xạ hình xương, CT Scan, MRI sọ não nếu có nghi ngờ di căn.
- + Sau một tháng nếu bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị nên kiểm tra lại mỗi hai tháng trong hai năm, nếu không có tái phát khoảng cách kiểm tra định kỳ 6 tháng/lần.

1.1.5.3. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phẫu thuật cắt gan

Phẫu thuật cắt gan do u gan được tiến hành lần đầu tiên vào năm 1886 do Lin và Escher tiến hành. Năm 1938 trên thế giới đã có 48 trường hợp cắt gan do ung thư gan. Năm 1939 Mayer May và Tôn Thất Tùng lần đầu tiên đã phẫu thuật có kế hoạch cắt thùy gan trái cho một bệnh nhân ung thư gan, bằng cách tìm được các tĩnh mạch gan để thắt trước khi cắt. Năm 1962 phương pháp cắt gan Tôn Thất Tùng được công bố tại Đức; cắt gan bằng cầm máu ở trong nhu mô gan sau khi bóp nát nhu mô gan bằng ngón tay. Cắt gan theo phương pháp Tôn Thất Tùng, cặp kiểm soát chọn lọc động mạch gan và tĩnh mạch cửa trái theo một trong hai phương pháp trên sẽ thấy đường ranh giới giữa phần gan thiếu máu và không thiếu máu chính là đường cắt gan,... Mặt trên gan đường cắt theo rãnh giữa thường từ bờ trái tĩnh mạch chủ dưới đến

điểm giữa giường túi mật. Ở mặt dưới gan đường cắt cũng xuất phát ở giữa giường túi mật đi về phía bờ phải đáy dây chằng tròn, dùng dao điện rạch mở vào bao glisson, đánh dấu đường cắt gan trái.

- Cắt nhu mô gan bằng pincer, bằng dao siêu âm, trong quá trình cắt nhu mô gan có thể cặp cuống gan toàn bộ, thời gian cặp mỗi lần không quá 15 phút, giữa các lần cặp nghỉ 5 phút hoặc không, bản thân cuống trái đã được cặp chọn lọc. Phẫu tích và buộc toàn bộ các nhánh mạch thuộc diện cắt gan có thể dùng dao lưỡng cực, clip mạch máu hoặc dao siêu âm để cầm máu các nhánh nhỏ.

- Nhu mô gan được cắt, cuống gan trái được bộc lộ rõ, cắt cuống trái gần sát bờ phải đáy dây chằng tròn, khâu buộc bằng chỉ vicryl 3.0 mũi vắt hoặc kiểu số tám. Tĩnh mạch gan trái, các nhánh bên lớn của tĩnh mạch gan giữa được khâu với chỉ prolene 4.0-5.0 vắt.

- Kiểm tra cầm máu diện cắt gan sau khi cắt gan xong cần kiểm tra cẩn thận và khâu cầm máu các mũi chữ X, U những điểm chảy máu, hoặc đốt điện dao lưỡng cực. Trường hợp rối loạn đông máu, không cầm được máu phải chèn gạc ở diện cắt gan hoặc khâu ép toàn bộ diện cắt gan.

- Kiểm soát rò mật sau khi cắt gan sẽ bơm nước muối sinh lý qua ống dẫn lưu đặt trong đường mật để xem có rò mật tại diện cắt gan. Nếu phát hiện điểm rò mật sẽ phải khâu kín, có thể rút sonde hoặc lưu sonde và rút sau mổ ba tuần.

Khuyến cáo quốc tế cho phẫu thuật điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

U gan giai đoạn T1, T2. Tốt nhất với $u \leq 3\text{cm}$, ≤ 3 khối, các khối u ở cùng một phân thùy gan.

U gan $\leq 3\text{cm}$ nhưng gần mạch máu, đường mật, tiên lượng khó RFA thì đều cân nhắc phẫu thuật.

Chưa có xơ gan hoặc Child-Pugh A.

Không có cổ trướng. Bilirubin bình thường.

Chưa có tăng áp lực tĩnh mạch cửa: chưa giãn tĩnh mạch thực quản và dạ dày.

Tiểu cầu > 100 g/L

Không có các bệnh lý nội khoa nặng

1.1.5.4. Theo dõi bệnh nhân HCC sau điều trị

- Thông thường sau khi bệnh nhân kết thúc đợt điều trị và xuất viện, bệnh nhân được tái khám sau 1 tháng.

- Đến thời điểm tái khám, bệnh nhân được khám lâm sàng, chỉ định siêu âm, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ hệ thống gan mật, xét nghiệm định lượng các chỉ điểm ung thư và các chỉ số hóa sinh, huyết học.

- Khi có nghi ngờ di căn nên chỉ định xạ hình xương, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não.

- Nếu sau điều trị một tháng bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với phương pháp điều trị trước đây, nên kiểm tra lại mỗi hai tháng trong hai năm, nếu không có phát hiện tái phát, khoảng cách kiểm tra định kỳ cho bệnh nhân là mỗi 6 tháng.

1.2. CÁC CHỈ ĐIỂM UNG THƯ GAN

1.2.1. Định nghĩa, phân loại, ứng dụng lâm sàng

1.2.1.1. Định nghĩa

Chất chỉ điểm ung thư là một nhóm các chất có đặc tính rất khác nhau (enzyme, hormone, kháng nguyên, protein...) được sản xuất trực tiếp bởi các tế bào ung thư hoặc được sản xuất bởi các tế bào bình thường nhưng do tác động kích ứng của các tế bào ung thư đưa vào vòng tuần hoàn, các dịch khác nhau của cơ thể và có thể được sử dụng để phát hiện, chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị ung thư [72],[73].

1.2.1.2. Phân loại

Hiện nay có một số cách phân loại khác nhau như theo nguồn gốc, đặc tính lý hóa, phân loại theo chức năng,... Phân loại theo bản chất chỉ điểm ung thư

- + Chỉ điểm ung thư là enzyme và isoenzyme: ACP, LDH, PSA, NSE...
- + Chỉ điểm ung thư là hormone: PTH, CT, ACTH
- + Chỉ điểm ung thư là kháng nguyên ung thư bào thai: CEA, AFP..
- + Chỉ điểm là kháng nguyên carbohydrate: CA 125, CA15-3, CA 19-9
- + Một số chỉ điểm ung thư khác: chỉ điểm ung thư là kháng nguyên

nhóm máu, gen ung thư [74].

1.2.1.3. Ứng dụng lâm sàng

Nhược điểm chủ yếu của chỉ điểm ung thư tính đặc hiệu không cao. Nồng độ các chất chỉ điểm ung thư trong huyết thanh thường thấp ở người bình thường, không mắc ung thư. Nồng độ các chất chỉ điểm ung thư tăng lên gặp trên các bệnh nhân có ung thư tương ứng với chỉ điểm ung thư đó như NSE < 40ng/mL có thể gặp một số bệnh lành tính, nhưng nếu tăng lên trên mức này là dấu hiệu của ung thư hoặc tan máu.

- Loại trừ các yếu tố nhiễu: khi có một chất chỉ điểm ung thư tăng lên chúng ta phải luôn nghĩ đến và loại trừ khả năng một bệnh lành tính nào đó gây sự tăng này.

- Phân tích động học các chỉ điểm ung thư: khi một chỉ điểm ung thư tăng, nên xét nghiệm sau 2-3 tuần và thực hiện 2-3 lần, nếu tăng 25% so với lần xét nghiệm trước chúng ta kết luận có khối u ác tính.

- Phân tích kết quả xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư

Ứng dụng chủ yếu của các chỉ điểm ung thư là để theo dõi đáp ứng điều trị và giám sát tái phát. Trong quá trình điều trị, việc giám sát tái phát của bác sĩ rất cần thiết, biết bệnh nhân có đáp ứng điều trị với một liệu pháp nào đó hay không. Nếu sau điều trị mà nồng độ các chỉ điểm ung thư tăng, có thể nói với

phương pháp điều trị đó chưa đáp ứng và ngược lại nồng độ các chất giảm thì có đáp ứng phương pháp điều trị đó, khoảng thời gian để đánh giá đáp ứng điều trị phụ thuộc vào thời gian bán hủy chỉ điểm ung thư. Hầu hết các xét nghiệm đã biết thời gian bán hủy nên người ta thường áp dụng khoảng thời gian giữa các lần xét nghiệm là 2-3 tuần. Những xét nghiệm sau giảm hoặc tăng 50% so với lần xét nghiệm trước đó mới có giá trị đánh giá, một số tác giả sử dụng tiêu chuẩn giảm hoặc tăng 25% hoặc cao hơn trị số tham chiếu [73].

1.2.2. Các chỉ điểm ung thư gan

Hiện nay có nhiều chỉ điểm ung thư gan được các nhà khoa học nghiên cứu đưa ra áp dụng trong lâm sàng như các phân tử tham gia vào quá trình tăng sinh tế bào, gây biến đổi DNA, gen TP53, các protein khác tham gia điều khiển chu trình tế bào, các gen gây ung thư và các thụ thể, chỉ thị Ki-67, Interleukin-8, Angiopoietins tuy nhiên các chỉ điểm này ít được sử dụng trên lâm sàng do nhiều nguyên nhân như danh mục Bộ Y tế phê duyệt, giá thành, phương tiện triển khai kỹ thuật, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ điểm làm hạn chế triển khai rộng rãi tại Việt Nam [75],[76],[77],[78],[79],[80].

1.2.2.1. Alpha-fetoprotein (AFP)

- AFP đã được phát hiện và đưa vào ứng dụng thường quy như một chỉ điểm của ung thư biểu mô tế bào gan từ năm 1963 bởi Abelev. AFP là một glycoprotein được sản xuất chủ yếu ở túi noãn hoàng, sau đó được sản xuất trong gan và ống tiêu hóa của bào thai trong quá trình phát triển của thai nhi. Trọng lượng phân tử 70 kDa, ở thời kỳ bào thai, AFP có nồng độ cao nhất, nhưng vào cuối thai kỳ nồng độ AFP giảm đi. Sau khi trẻ ra đời nồng độ AFP huyết thanh rất cao, nồng độ AFP giảm dần trong huyết tương và sau một năm sẽ ổn định với nồng độ 10-20 ng/mL và giữ như vậy cho đến tuổi trưởng thành. Vì vậy khi có sự tăng nồng độ AFP ở người trưởng thành là một dấu

hiệu bất thường, bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc miễn dịch điện hóa phát quang (ELCIA) để định lượng chính xác nồng độ AFP trong huyết thanh [81],[82],[83],[84],[85].

Chức năng của AFP của người trưởng thành chưa rõ ràng, tuy nhiên trong bào thai AFP có chức năng kiểm soát sự đúng đắn trong việc thực hiện các chương trình của gen trong sự phát triển của bào thai. AFP là một kháng nguyên đặc trưng cho HCC khoảng 70-95%, HCC có kèm tăng nồng độ AFP huyết thanh. Trị số AFP tăng rất cao thường là dấu hiệu của HCC, nếu ung thư từ cơ quan khác di căn đến gan AFP thường có nồng độ thấp ($< 350-400\text{IU/mL}$). Nồng độ AFP huyết thanh tăng trong quá trình tái tạo tế bào gan, AFP tăng trung bình được tìm thấy trong bệnh xơ gan do rượu, viêm gan virus cấp tính. Trong một số phụ nữ bị ung thư phổi và ung thư nội mạc có AFP tăng cao tương tự như trong ung thư tế bào gan khoảng 70-90% ($350-400\text{IU/mL}$) [38].

AFP là một chỉ điểm khối u tiêu chuẩn được sử dụng để đánh giá HCC. Tuy nhiên, nồng độ AFP tăng trong huyết thanh không hoàn toàn đặc hiệu cho HCC bởi vì AFP còn tăng trong nhiều trường hợp không phải bệnh lý ác tính khác như viêm gan mạn, xơ gan, viêm gan tối cấp, chấn thương hoặc cắt bán phần gan và ung thư tế bào mầm vì vậy làm giảm độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán HCC khi khối u còn nhỏ. Trong những trường hợp này AFP chỉ tăng ở mức độ vừa phải, tuy nhiên cũng có trường hợp AFP tăng $>200\text{ng/mL}$ và có khoảng 9% AFP tăng bền vững trong một thời gian dài. Việc sử dụng AFP cùng siêu âm trong sàng lọc ung thư gan từng được khuyến cáo trước đây. Năm 2005, Hội nghiên cứu bệnh lý Gan Mỹ (AASLD) khuyến cáo sử dụng AFP trong chẩn đoán các khối u có kích thước $>2\text{cm}$, đối với các khối u này, nồng độ AFP $>200\text{ng/mL}$ đủ để chẩn đoán HCC. Tuy nhiên, trong hướng dẫn vào năm 2011, tiêu chuẩn này đã được loại bỏ. Trong khuyến cáo chẩn đoán HCC của Hội Gan học Nhật Bản năm 2011, khi AFP

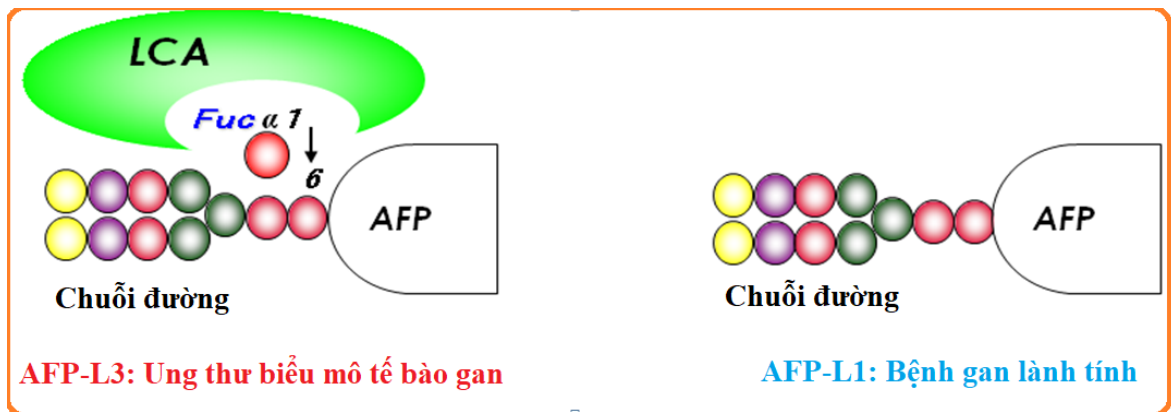
>200 ng/mL và có xu hướng tăng dần vẫn được sử dụng như một tiêu chuẩn phối hợp để chẩn đoán HCC [6],[56],[86],[87],[88].

1.2.2.2. *Alpha-feto protein Lens 3 (AFP-L3)*

Chỉ điểm AFP-L3 được sản xuất bởi các tế bào gan ung thư, gắn vào LCA với ái lực cao, là một dạng của glycoprotein gần đồng nhất với AFP, tìm thấy ở những bệnh nhân bị HCC. Nhiều nghiên cứu cho thấy AFP có thể phân tách thành ba đồng dạng AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3. Những đồng dạng này được phân biệt bởi mức độ fucosyl-hóa của chuỗi đường gắn với N-acetylglucosamine. Các dạng này có khả năng gắn vào một protein đặc biệt là LCA với các ái lực khác nhau. Trong đó, AFP-L1 là loại không gắn với LCA, đây là dạng chủ yếu được tìm thấy ở những người bị bệnh gan lành tính như viêm gan B mạn tính hoặc xơ gan. AFP-L2 có khả năng gắn vào LCA với ái lực vừa và dạng chủ yếu được sản xuất bởi các khối u của túi noãn hoàng. Việc định lượng AFP-L3 huyết thanh và đánh giá tỷ lệ phần trăm giữa AFP-L3 với AFP toàn phần trong huyết thanh được xem như một chỉ điểm tin cậy để chẩn đoán sớm, đánh giá hiệu quả điều trị và dự báo tiên lượng của ung thư biểu mô tế bào gan. Gần đây hệ thống phân tích tự động trên vi chip mới được phát triển, cho thấy AFP-L3 độ nhạy cao hơn các phương pháp truyền thống trong việc định lượng AFP-L3 đồng thời cũng cho khả năng đo lường chỉ điểm AFP-L3 khi mà nồng độ AFP thấp hơn giá trị tham chiếu. Mặc dù nồng độ chỉ điểm AFP-L3 có tương quan với nồng độ của AFP, tuy nhiên thành phần phần trăm của AFP-L3 độc lập với nồng độ AFP [9],[89]. AFP-L3 đã được chứng minh tăng cao ở bệnh nhân HCC ở một số nghiên cứu trên thế giới. AFP-L3% được thừa nhận trong thực hành lâm sàng có độ đặc hiệu cao hơn so với nồng độ AFP trong HCC. Giá trị ngưỡng của AFP-L3 trong phát hiện HCC

được xác định là 10%, xét nghiệm có độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 90%. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân có giá trị AFP-L3 $\geq 10\%$, nguy cơ xuất hiện HCC tăng gấp 7 lần trong vòng 21 tháng tiếp sau đó cho những người bị bệnh gan mạn tính. AFP-L3 báo động cho sự phát triển sớm của HCC trước khi có thể phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh. AFP-L3 có thể phát hiện trong huyết thanh của khoảng 35% bệnh nhân bị HCC có u nhỏ dưới 2cm. Theo Hội Gan học Nhật Bản khuyến cáo dùng siêu âm và các chỉ điểm sinh học AFP, AFP-L3 và DCP(PIVKA-II) để theo dõi HCC trong thực hành lâm sàng. Ngày nay AFP-L3% được xem như một chỉ điểm khối u chính thức cho các nước ở Bắc Mỹ. Gần đây có nhiều nghiên cứu nhằm cải thiện độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC, theo Hiệp hội Ung thư Nhật Bản lấy tỷ lệ AFP-L3/AFP $>15\%$ làm mốc chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan [4],[40],[87],[90]. Theo nghiên cứu của Yang T., và cộng sự năm 2019 thực hiện nghiên cứu thuần tập trên 2925 bệnh nhân, trong đó có những bệnh nhân HBV-HCC, viêm gan B mạn liên quan đến xơ gan, u gan lành tính và những người khỏe mạnh ở 11 bệnh viện của Trung Quốc. Những chỉ điểm tiềm năng như AFP, PIVKA-II, AFP và AFU được chọn lựa đánh giá trong nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu thí điểm này chỉ ra rằng chỉ điểm PIVKA-II và AFP có độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán tốt hơn khi so sánh với AFP-L3, AFU và được chọn để tiếp tục nghiên cứu. Một sự kết hợp giữa AFP và PIVKA-II đã chứng minh độ chính xác chẩn đoán tốt hơn trong những bệnh nhân HBV-HCC với những bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoặc xơ gan khi mà chọn AFP hay PIVKA-II đơn lẻ; AUC = 0,922; độ nhạy 88,3%; độ đặc hiệu 85,1%. Khi xây dựng thuật toán GALAD bao gồm các chỉ điểm AFP, PIVKA-II, AFP-L3 và yếu tố tuổi, giới được thực hiện tốt trong dự đoán HBV-HCC với sự hiệu chuẩn và

chẩn đoán phân biệt tốt, AUC = 0,941 và đã xác nhận trong nhóm thuần tập với diện tích dưới đường cong rất cao, AUC = 0,929 [91]. Theo nghiên cứu của Durazo F. A., và cộng sự khi thực hiện nghiên cứu trên 240 bệnh nhân gồm 144 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 47 bệnh nhân viêm gan B mạn tính và 49 bệnh nhân xơ gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ AFP, AFP-L3, DCP ở nhóm bệnh nhân HCC cao hơn nhóm không HCC ($p < 0,001$), diện tích dưới đường cong và điểm cắt cho độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất ở mỗi chỉ điểm là $DCP \geq 84 \text{ mAU/mL}$, $AFP \geq 25 \text{ ng/mL}$; $AFP\text{-L3} \geq 10\%$. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương tính của các chỉ điểm như sau: DCP (87%, 85% và 86,8%); AFP (69%, 87% và 69,8%); AFP-L3 (56%; 90% và 56,1%). Nồng độ DCP ở mức thấp, dưới điểm cắt đường cong ROC ở những bệnh nhân không bị HCC. Nồng độ DCP có liên quan với kích thước khối u. Ngoài ra chỉ điểm DCP có độ nhạy và giá trị dự đoán dương tính cao nhất trong chẩn đoán bệnh lý HCC, nồng độ AFP cao có tương quan với sự di căn của HCC và các chỉ điểm trên đều hiện diện trên những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có di căn [92].



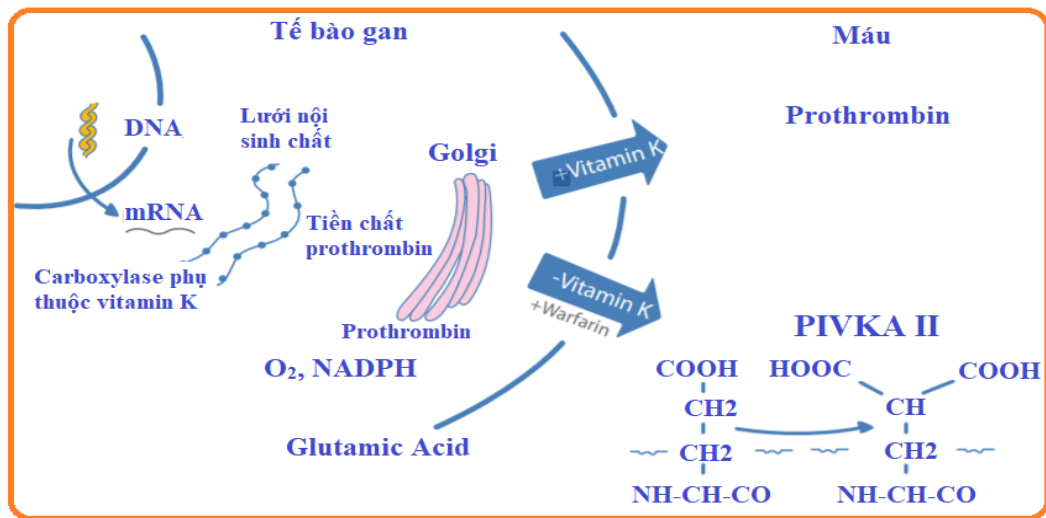
Hình 1.5. Cấu trúc AFP-L1 và AFP-L3 [93]

1.2.2.3. Des-gamma-Carboxy Prothrombin (DCP, PIVKA-II)

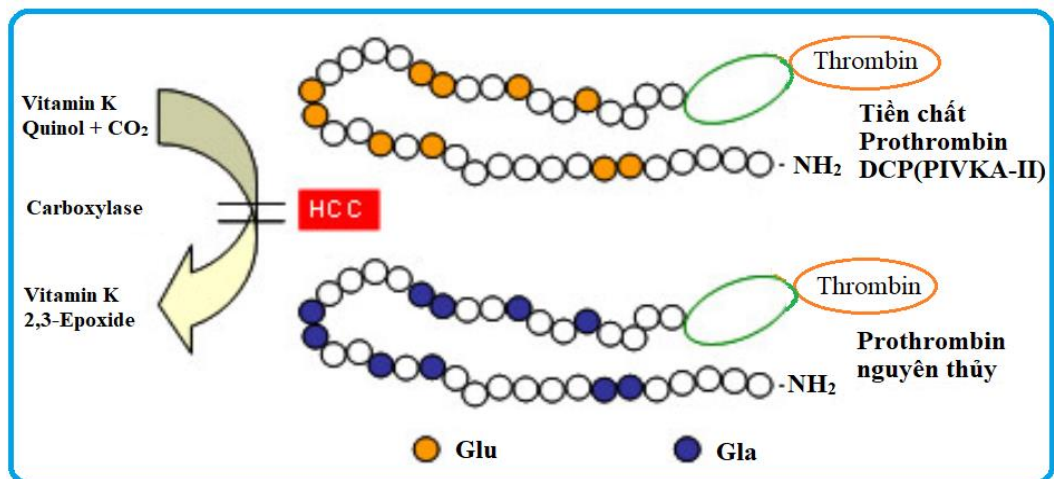
DCP(PIVKA-II) là một prothrombin bất thường gây ra bởi sự thiếu hụt vitamin K-II, do thiếu sự hoạt hóa gama-carboxylase khi mà có sự giảm nồng

độ gamma-carboxylase qua enzyme carboxylase phụ thuộc vitamin K, dẫn đến tăng tổng hợp chỉ điểm PIVKA-II. Chỉ điểm khối u PIVKA-II huyết thanh tăng là hậu quả của việc thiếu hụt vitamin K hoặc bệnh nhân có sử dụng thuốc kháng vitamin K (hình 1.6). Trong bệnh lý ung thư biểu mô tế bào gan do có sự rối loạn về gen nên sự chuyển hóa bị cản trở do có sự ức chế enzyme carboxylase sau dịch mã dẫn đến sự tích lũy DCP mà không phụ thuộc vào sự thiếu hụt vitamin K (hình 1.7). Ngoài ra có giả thuyết khác là vitamin K ức chế sự phát triển khối u trong môi trường in vitro, nên việc sản xuất PIVKA-II bù đắp sự thiếu hụt qua con đường ức chế u thông qua vitamin K [94]. PIVKA-II được tổng hợp bởi các tế bào ung thư trong bệnh lý ung thư biểu mô tế bào gan, có trọng lượng phân tử 72 kDa. DCP(PIVKA-II) có ba gốc acid glutamic nên nó không thể tương tác với calcium, vì vậy làm rối loạn hoạt động đông máu. Prothrombin có vai trò quan trọng trong hoạt động đông máu thông qua việc gắn với Ca^{++} và nhiều yếu tố đông máu khác. Hoạt động này gần như phụ thuộc vào cấu trúc nguyên vẹn của prothrombin, trong cấu trúc của prothrombin có 10 gốc γ -glutamyl acid bị carboxyl hóa thuộc đầu tận N, được gọi là Gla. Các gốc Gla này có nguồn gốc từ gốc acid glutamic ở vị trí 6, 7, 14, 16, 19, 20, 25, 26, 29 và 32 trong đầu tận N. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị HCC làm các tế bào gan bị mất khả năng carboxyl hóa các gốc Glu này thành các gốc Gla, dẫn đến một số gốc Glu rời khỏi đầu tận N, các gốc Glu này thường nằm vị trí 16, 26, 29 và tạo thành một protein bất thường ở gan trong quá trình tổng hợp prothrombin. Năm 1984, Liebman và cộng sự báo cáo về tăng nồng độ DCP(PIVKA-II) trong huyết thanh ở các bệnh nhân HCC, từ đó DCP(PIVKA-II) được sử dụng như một chỉ điểm sinh học hữu ích trong chẩn đoán HCC. Hiện nay, các nhà khoa học đã tìm thấy DCP(PIVKA-II) có nhiều hoạt động sinh học liên quan đến sự phát triển của HCC. Nhiều báo cáo đã chứng minh DCP(PIVKA-II) được bài tiết từ các tế bào HCC, thúc đẩy sự phát triển và di căn của HCC qua các cơ chế kích thích yếu tố tăng trưởng, yếu tố tương tác cận chế tiết giữa các tế bào HCC và các

tế bào nội mô mạch máu. Nồng độ DCP(PIVKA-II) huyết thanh có thể được định lượng bằng phương pháp Elisa. PIVKA-II có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán HCC, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy PIVKA-II có độ nhạy cao hơn và có giá trị chẩn đoán độc lập so với chỉ điểm AFP trong việc chẩn đoán sớm HCC. Khi kết hợp 2 chỉ điểm PIVKA-II với AFP và AFP-L3 sẽ làm tăng tỷ lệ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan [95],[96],[97],[98].

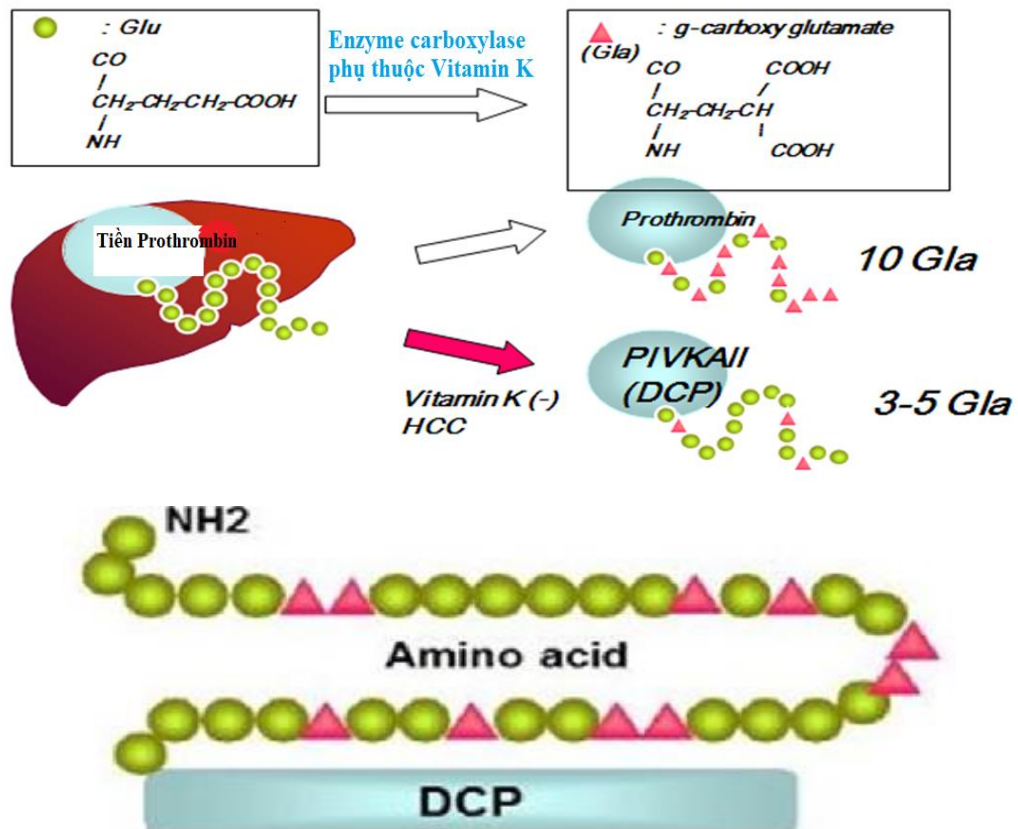


Hình 1.6. PIVKA-II trong điều kiện thiếu hụt vitamin K hoặc sử dụng thuốc kháng vitamin K [99].



Hình 1.7. Cơ chế tích lũy DCP(PIVKA-II) trong ung thư biểu mô tế bào gan (<http://blog.naver.com/PostView.nhn?blogId=hyouncho2&logNo=60104947132&categoryNo=0&parentCategoryNo=0>, truy cập tháng 7/2020)

Trong các chỉ điểm sinh học được sử dụng cho chẩn đoán HCC, PIVKA-II thể hiện độ đặc hiệu cao hơn và ít tăng trong các bệnh gan khác như xơ gan, bệnh gan rượu hoặc viêm gan mạn tính. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng DCP(PIVKA-II) huyết thanh tăng liên quan đến xâm lấn mạch máu, di căn trong gan, liên quan đến kích thước khối u, giai đoạn TNM cũng như sự tái phát của ung thư biểu mô tế bào gan. Sự có huyết khối hay không trong bệnh lý HCC là một yếu tố tiên lượng quan trọng, có vai trò quyết định phương pháp điều trị. Khi có huyết khối tĩnh mạch cửa thì không thể điều trị được bằng phương pháp phẫu thuật. Tuy nhiên, sự xuất hiện của huyết khối không được chẩn đoán dễ dàng bằng lâm sàng và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Vì vậy, chỉ điểm sinh học DCP(PIVKA-II) thể hiện vai trò quan trọng trong tiên lượng sự xuất hiện của huyết khối. Nghiên cứu của Andreana L., và cộng sự cho thấy độ nhạy của DCP(PIVKA-II) thay đổi từ 58-89%, độ đặc hiệu từ 93-97%, tác giả chỉ ra rằng DCP(PIVKA-II) có độ nhạy cao trong chẩn đoán HCC khi so sánh với AFP, AFP-L3. Tác giả sử dụng ngưỡng trong chẩn đoán HCC DCP(PIVKA-II) >300ng/mL thấy tỷ lệ DCP(PIVKA-II) dương tính chiếm 67% và tỷ lệ dao động từ 35-91%; với khối u gan < 3cm tỷ lệ này dao động từ 19-48%. Sở dĩ có sự khác nhau về độ nhạy của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC có thể do các tác giả sử dụng các phương pháp định lượng khác nhau với các sinh phẩm khác nhau [24],[90],[100],[101],[102],[103].



Acid Glutamic hoặc acid gamma-carboxyglutamic

Hình 1.8. Cấu trúc Des-gamma-Carboxy Prothrombin [93]

1.2.2.4. Thuật toán GALAD

Ngoài việc nghiên cứu các chỉ điểm nhằm đáp ứng phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan thì các tác giả cũng đang phối hợp các chỉ điểm này dựa trên mô hình GALAD hay BALAD để cung cấp những giá trị trong chẩn đoán và theo dõi điều trị được tốt hơn. Mô hình GALAD sử dụng kết hợp nồng độ 3 chỉ điểm, giới và tuổi thì gần như sẽ tốt hơn so với khi sử dụng các chỉ điểm riêng biệt. Theo nghiên cứu của Berhanc S., và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên 6834 trường hợp trong đó 2430 bệnh nhân HCC và 4404 bệnh nhân viêm gan mạn tính được lựa chọn ở các nước như Đức, Nhật Bản, Hong Kong. Tác giả cũng chọn 229 bệnh nhân ung thư đường mật và 92 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Berhanc S., đã đưa ra thuật toán để phát hiện HCC dựa trên các yếu tố tuổi, giới và nồng độ 3 chỉ điểm huyết thanh AFP, AFP-L3, DCP. Mô hình này

khắc phục một số hạn chế của siêu âm ở những bệnh nhân béo phì và xơ gan tiến triển, phát hiện HCC sớm, kích thước u nhỏ hơn 5cm. Điều này có tầm quan trọng giúp chẩn đoán sớm và cơ hội điều trị lành bệnh cao hơn. Trong tất cả các nghiên cứu thuần tập, diện tích dưới đường cong xác định khả năng chẩn đoán HCC dựa trên thuật toán GALAD khi có $AUC > 0,90$ [86].

Bảng 1.6. Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong [86]

Quốc gia	Chỉ điểm	Điểm cắt	AUC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Anh	AFP	20 ng/mL	0,88	60,7	96,4
	AFP-L3	7%	0,84	75,4	73,5
	DCP	0,48 ng/mL	0,90	62,4	93,8
	AFP +AFP-L3 + DCP	như ở trên	0,75	99,2	50
	GALAD	- 0,63	0,97	91,6	89,7
Nhật Bản	AFP	20 ng/mL	0,89	51,3	97,3
	AFP-L3	7%	0,75	41,2	91,8
	DCP	0,48 ng/mL	0,84	57,3	97,4
	AFP+AFP-L3 +DCP	như ở trên	0,84	79,3	88,3
	GALAD	-1,95	0,93	81,4	89,1

Nghiên cứu của Best J., và cộng sự nghiên cứu trên 285 bệnh nhân HCC và 402 bệnh nhân làm nhóm chứng từ năm 2007 đến năm 2008. HCC được chẩn đoán theo Hướng dẫn Hội nghiên cứu Bệnh gan châu Âu. Định lượng các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP. Sau đó tính độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ điểm. Tác giả thấy rằng sự kết hợp các chỉ điểm cho giá trị dự đoán HCC cao hơn khi sử dụng đơn lẻ, thêm vào đó sử dụng GALAD để phân tích

dự đoán HCC. Khi AFP > 20ng/mL, DCP > 7,5ng/mL: AFP có độ nhạy 55,6%, độ đặc hiệu 90,1%. DCP: Se 44,4% và Sp 98,1%. GALAD: Se 79,6%; Sp 94,3%. Và tác giả đưa ra kết luận: phát hiện giai đoạn sớm HCC tốt khi sử dụng kết hợp các chỉ điểm và thuật toán GALAD, ngay cả khi nồng độ AFP huyết thanh không tăng [104].

Nghiên cứu của Nomura và cộng sự năm 2017, áp dụng thuật toán GALAD để sử dụng các chỉ điểm huyết thanh có hiệu quả hơn trong dự đoán HCC ở các đối tượng có nguy cơ. GALAD làm cải thiện khả năng dự đoán dẫn đến chẩn đoán sớm, đưa ra liệu pháp điều trị và tiên lượng bệnh khi tỷ lệ tử vong do HCC ngày càng tăng nhanh, mục tiêu của nghiên cứu để đánh giá việc sử dụng GALAD như một công cụ sàng lọc hiệu quả trong chẩn đoán HCC ở một nhóm bệnh nhân tại Hoa Kỳ [105].

Yang và cộng sự năm 2018, nghiên cứu điểm GALAD để phát hiện bệnh nhân HCC so sánh với siêu âm gan. Tác giả thực hiện 1 nghiên cứu thuần tập độc lập trên 111 bệnh nhân HCC và 180 bệnh chứng là xơ gan hoặc viêm gan B mạn tính. Một nghiên cứu thuần tập đa trung tâm khác trên 233 bệnh nhân chẩn đoán sớm HCC và 412 trường hợp xơ gan. Kết quả diện tích dưới đường cong của GALAD để phát hiện HCC là 0,95; cao hơn diện tích dưới đường cong của siêu âm (AUC = 0,82); tại điểm cắt của GALAD = - 0,76; độ nhạy và độ đặc hiệu của GALAD: 91% và 85% trong chẩn đoán HCC. Diện tích dưới đường cong của GALAD trong phát hiện sớm HCC duy trì ở mức cao (AUC = 0,92; Se: 92%, Sp: 79%). Khi kết hợp GALAD với siêu âm để tăng khả năng phát hiện HCC sẽ cho AUC = 0,98; Se: 95%; Sp: 91% và điểm GALAD đã được xác nhận tại Mỹ [106]. Theo Best J., và cộng sự năm 2020, thực hiện nghiên cứu bệnh chứng trên 125 bệnh nhân HCC và 231 không HCC, từ 8 trung tâm ở nước Đức, tác giả so sánh hiệu suất của AFP, AFP-L3, DCP với điểm GALAD để nhận dạng những bệnh

nhân HCC, bằng cách sử dụng diện tích dưới đường cong. Ngoài ra, tác giả thực hiện phân tích trên 389 bệnh nhân viêm gan không do rượu dưới sự giám sát cho HCC trong 167 tháng. Trong thời gian 5 năm có 26 bệnh nhân tiến triển thành HCC, khi xác định điểm GALAD với giai đoạn bệnh HCC tác giả thu được AUC = 0,96 cao hơn các chỉ điểm AFP (AUC = 0,88); AFP-L3 (AUC = 0,86) hay DCP (AUC = 0,87). Giá trị AUC của điểm GALAD ở những bệnh nhân xơ gan: 0,93 và không xơ gan: 0,98. Để phát hiện HCC trong tiêu chí Milan, điểm GALAD đạt AUC = 0,91 với Se 68%, Sp 95% ở điểm cắt -0,63. Một nghiên cứu thuần tập thí điểm ở Nhật Bản, điểm trung bình GALAD ở những bệnh nhân HCC bị viêm gan không do rượu là cao hơn trong những bệnh nhân mà không phát triển thành HCC sớm hơn 1,5 năm trước khi được chẩn đoán HCC [107].

Sử dụng GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, các nghiên cứu ở Anh, Nhật, Đức đều cho thấy giá trị đường cong ROC của GALAD cao hơn một cách có ý nghĩa so với của các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và DCP (PIVKA-II) trong HCC [42],[90].

Thuật toán GALAD được tính theo công thức sau:

$$Z = -10,08 + 0,09 \times \text{Tuổi} + 1,67 \times \text{Giới} + 2,34 \times \log_{10}(\text{AFP}) + 0,04 \times \text{AFP-L3} + 1,33 \times \log_{10}(\text{DCP})$$

Quy ước về giới: nam = 1, nữ = 0, đơn vị của AFP là ng/mL.

Khả năng dự đoán HCC được tính theo công thức như sau:

$$\text{HCC} = \exp(Z) / (1 + \exp(Z)) \quad [105],[108],[109].$$

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ NƯỚC NGOÀI

1.3.1 Một số nghiên cứu ở nước ngoài

Nghiên cứu hồi cứu của Kaibori M., và cộng sự trên 143 bệnh nhân HCC có tái phát khối u sau RFA. Đánh giá nồng độ chỉ điểm AFP và PIVKA-II ở thời điểm sau RFA và thời điểm có khối u tái phát dưới 1 năm kể từ lúc

điều trị RFA. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống còn ở thời điểm 1 năm sau RFA của các nhóm bệnh nhân như sau: 50,7% ở nhóm AFP tăng và PIVKA-II tăng; 15,9% ở thời điểm 3 năm; 47,2% ở nhóm AFP tăng và PIVKA-II không tăng; 44,8% ở nhóm AFP không tăng và PIVKA-II tăng; 61,1% ở nhóm AFP không tăng và PIVKA-II không tăng [110].

Theo nghiên cứu của Yamamoto và cộng sự thực hiện trên 96 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, sau điều trị bằng cắt gan. Xác định nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II ở thời điểm 1 tháng sau RFA. Kết quả cho thấy có sự tăng nồng độ các chỉ điểm phản ánh tình trạng khối u tăng kích thước, xâm nhập mạch máu hoặc di căn. Chỉ điểm PIVKA-II có hiệu quả hơn AFP và AFP-L3 trong việc dự đoán tái phát của HCC sau điều trị cắt gan. Các chỉ điểm khối u AFP, AFP-L3, DCP được sử dụng rộng rãi ở Nhật Bản trong việc sàng lọc, theo dõi đáp ứng điều trị hoặc tái phát ung thư gan [111].

Theo nghiên cứu của Xu và cộng sự năm 2012, khi đánh giá mối liên quan giữa sự đáp ứng về kích thước khối u trong chẩn đoán hình ảnh (CDHA) và sự đáp ứng về nồng độ AFP trong hóa trị và xạ trị liệu HCC. Đáp ứng về AFP lấy giá trị cut-off của AFP sau điều trị giảm trên 20% so với trước điều trị. Kết quả trong nhóm đáp ứng về AFP, đáp ứng về CDHA là 86,9%, trong nhóm không đáp ứng về AFP thì đáp ứng về CDHA là 51,0%; sau điều trị tình trạng đáp ứng về AFP có liên quan với tình trạng đáp ứng về chẩn đoán hình ảnh [112].

Nghiên cứu của Park H., và cộng sự nghiên cứu trên 327 bệnh nhân điều trị bằng phương pháp TACE. Tác giả đánh giá mối liên quan giữa sự đáp ứng về CDHA và sự đáp ứng về chỉ điểm khối u sau điều trị. Đáp ứng về CDHA được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn mRECIST, đáp ứng về AFP lấy giá trị cut-off của AFP sau điều trị giảm trên 50% so với trước điều trị. Kết quả ở nhóm bệnh nhân có PIVKA-II trước điều trị cao cho thấy 88,2% đáp ứng về

CDHA và 91,4% đáp ứng về chỉ điểm PIVKA-II, ở nhóm bệnh nhân có AFP trước điều trị cao cho thấy 89,5% đáp ứng về CDHA và 91,1% đáp ứng về các chỉ điểm. Sau điều trị sự đáp ứng của AFP và PIVKA-II có tương quan đáng kể với đáp ứng về CDHA [113].

Nghiên cứu hồi cứu của Lee và cộng sự năm 2013 trên 412 bệnh nhân HCC có liên quan đến HBV được điều trị bằng RFA, định lượng 2 chỉ điểm AFP, DCP cả trước và sau điều trị. Tác giả kết luận rằng PIVKA-II là một chỉ điểm sinh học hữu ích để dự đoán sự sống còn và tái phát sau điều trị, ngoài ra kết hợp với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác để phát hiện tái phát HCC [114]. Theo nghiên cứu của Park H., và cộng sự năm 2013 kết luận rằng: đo nồng độ AFP và PIVKA-II trước và sau điều trị có ý nghĩa trong việc đánh giá kết quả điều trị và dự đoán tái phát của HCC [115].

Theo tác giả Kerstin Schütte và cộng sự khi nghiên cứu các chỉ điểm hiện hành của ung thư gan trong theo dõi, chẩn đoán và dự đoán ung thư gan năm 2015, tác giả nhận thấy có ba chỉ điểm huyết thanh AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) là được đề nghị. Những chỉ điểm này là phương tiện để xác định nguy cơ ung thư gan ở nhóm dân số có nguy cơ cao đã được FDA chấp thuận cho chỉ định. Tuy nhiên theo hướng dẫn của AASLD và EASL chỉ ứng dụng một phần các chỉ điểm này. Hầu hết ở các nghiên cứu, việc thực hiện các chỉ điểm trong phát hiện HCC đã không đặt ra trong việc giám sát mà chỉ so sánh nồng độ chỉ điểm định trước ở những bệnh nhân HCC với một nhóm so sánh ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính [87].

Theo tác giả Kumada Takashi và cộng sự, khi nghiên cứu trên 2830 bệnh nhân có HBsAg dương tính hoặc kháng thể HCV dương tính tại khoa tiêu hóa và gan mật bệnh viện Ogaki Nhật Bản xét nghiệm có độ nhạy cao trong phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan là AFP-L3.

Bảng 1.7. Độ nhạy, độ đặc hiệu đơn thuần của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở một số tác giả và khi phối hợp các chỉ điểm [101],[90],[7],[4].

Tác giả	Morimoto M., (2011)		Behne T., (2012)		Choi J.Y., (2013)		Hann H., (2014)	
	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
AFP-L3	57,7	87,5	61,6	92	67,8	93,6	70	92,5
DCP (PIVKA-II)	57,3	85,7	72,7	90	62,2	94,9	53,3	98,1
AFP	65	52,8	67,7	71	78,9	84,6		
AFPL3+DCP (PIVKA-II)	83,9	85,9	84,8	97,8	81,8-100		83,3	91,3
DCP (PIVKAII) + AFP	86,7	52,8	84,8	90,2				
AFP-L3 + AFP			73,7	86,6				

1.3.2. Một số nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu của Mai Trong Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và cộng sự, thực hiện nghiên cứu các chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II huyết thanh trên 67 nhân viên y tế khỏe mạnh và 60 bệnh nhân HCC tại Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả giá trị trung bình AFP ở nam giới $1,21 \pm 0,49 \text{ng/mL}$, nữ giới $1,26 \pm 0,59 \text{ng/mL}$; PIVKA-II ở nam $20,85 \pm 6,19 \text{mAU/mL}$; nữ giới $14 \pm 3,74 \text{mAU/mL}$. Ở nhóm HCC, trung vị, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất của AFP: $267(0,9-254571,8) \text{ng/mL}$; AFP-L3: $5,1\%(0,5-92,6)\%$ và PIVKA-II: $841(5-1188611)$. Tác giả kết luận: có mối liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA-II với kích thước khối u và 10% bệnh nhân HCC có 3 chỉ số trên nằm trong giới hạn bình thường.

Phan Hà Minh và cộng sự (2015), khi nghiên cứu so sánh giá trị của các chỉ điểm AFP, AFP-L3, GP73 trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát. Kết quả nghiên cứu của tác giả: nồng độ chỉ điểm AFP, AFP-L3%, GP73 ở bệnh nhân ung thư gan đều cao hơn so với các nhóm bệnh nhân khác như xơ gan,

viêm gan B, viêm gan C và viêm gan tự miễn. Chỉ số AFP-L3% và kích thước khối u gan có mối tương quan, khối u càng lớn thì chỉ điểm AFP-L3% càng tăng.

Ngô Thị Phương và Trần Khánh Chi nghiên cứu nồng độ PIVKA-II huyết thanh ở 39 bệnh nhân HCC và 36 trường hợp không mắc HCC, kết quả cho thấy nồng độ PIVKA-II tăng có ý nghĩa ở các bệnh nhân HCC. Nồng độ DCP(PIVKA-II) có mối tương quan thuận với kích thước khối u.

Theo Nguyễn Bảo Toàn và cộng sự khi nghiên cứu giá trị của các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và DCP trong phát hiện sớm HCC, trong 456 bệnh nhân được khảo sát, có 102 trường hợp tăng ít nhất 1 trong 3 chỉ dấu AFP, AFP-L3 và DCP, chiếm 30,82% trong nhóm bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B hoặc viêm gan C ($p < 0,01$).

Nghiên cứu Lê Trọng Quý khi nghiên cứu 65 bệnh nhân HCC tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Hòa Hảo về đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và nồng độ AFP-L3 ở bệnh nhân HCC: kết quả nồng độ AFP, AFP-L3 có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với số lượng khối u, kích thước khối u trên CT Scan.

Theo Phan Huỳnh Vị và cộng sự khi nghiên cứu 57 bệnh nhân HCC, tại Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy về giá trị 3 chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II, trong dự đoán HCC tái phát sau đốt u bằng phương pháp RFA; có kết quả nồng độ AFP giảm một cách đáng kể có ý nghĩa ở thời điểm tháng thứ nhất, từ 411,82 ng/mL xuống còn 53,23ng/mL ($p < 0,001$). Và nồng độ AFP-L3 giảm từ 16,3% xuống 9,53% ở thời điểm tháng thứ nhất ($p = 0,001$).

Nghiên cứu của Đào Việt Hằng năm 2016 thực hiện trên 130 bệnh nhân điều trị HCC bằng RFA. Kết quả có 53,1% và 51,5% số bệnh nhân cải thiện tình trạng lâm sàng; 86,8% và 86,8% bệnh nhân giảm AFP; 96,1% và 96,2% số trường hợp đáp ứng về CDHA tương ứng sau điều trị 1 tháng và 3 tháng [116].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Băng Sương năm 2020 về giá trị của xét nghiệm hTERT mRNA và chỉ số GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, kết luận việc định lượng hTERT mRNA huyết thanh và chỉ số GALAD là những chỉ dấu mới và sẵn có để chẩn đoán HCC [117].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 70 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư gan nguyên phát, 70 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B, C mạn hoặc xơ gan và 70 bệnh nhân là người bình thường, khỏe mạnh đến khám, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2019.

2.1.1. Nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Gồm 70 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan đang điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2019.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan của Bộ Y tế [118].

Chẩn đoán xác định HCC khi gan tổn thương có một trong ba tiêu chuẩn sau:

- Hình ảnh điển hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP \geq 400 ng/mL.

- Hình ảnh điển hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/mL) + có nhiễm HBV và/hoặc HCV, có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu Bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết khối u gan (có thể phải làm nhiều lần) để chẩn đoán xác định. Nếu sinh thiết lại vẫn âm tính thì có thể theo dõi và làm lại các xét nghiệm hình ảnh học và chỉ dấu sinh học mỗi 2 tháng.

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là UTBMTBG.

* *Hình ảnh điển hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ: (các) khối u bắt thuốc trên thì động mạch gan và thải thuốc (wash-out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm. Nên chụp MRI với chất tương phản từ gan-mật gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA - gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) để tăng khả năng chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.*

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định.

- Bệnh nhân được xét nghiệm bộ 3 AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị.

- Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp cắt gan hoặc RFA hoặc TOCE

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- U máu ở gan: khối u tăng quang dần từ thì động mạch gan đến thì chậm, không có hiện tượng thoát thuốc, chụp SPECT/CT: u máu ở gan với hồng cầu tự thân đánh dấu đồng vị phóng xạ có hình ảnh u máu trong gan, AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm virus viêm gan B hay C.

- Các u lành ở gan (adenoma, tăng sinh dạng nốt, áp xe gan, nốt vôi hóa ở gan,...): hình ảnh không điển hình, chủ yếu nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

- Ung thư đường mật trong gan: tăng quang không đều, không có hiện tượng thoát thuốc, chỉ điểm CA 19.9 tăng cao.

- Di căn gan của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú,...): hình ảnh tăng quang viền, các chỉ điểm ung thư tương ứng tăng cao có tổn thương nguyên phát...

- Bệnh nhân đang có thai hoặc đang trong thời kỳ hậu sản

- Bệnh nhân có tiền sử thiếu hụt vitamin K, hoặc đang dùng các thuốc kháng vitamin K

- Bệnh nhân không theo hết quá trình nghiên cứu.

2.1.1.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, chúng tôi thu thập được 70 bệnh nhân

2.1.2. Nhóm bệnh nhân viêm gan virus B, C mạn tính hoặc xơ gan (chứng 1)

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân bị viêm gan virus B mạn tính:

HBsAg (+) > 6 tháng, tải lượng HBV DNA thay đổi từ không phát hiện cho đến vài tỷ IU/mL.

Nồng độ AST/ALT bình thường hoặc tăng

Có bằng chứng tổn thương mô bệnh học tiến triển, xơ gan (được xác định bằng sinh thiết gan hoặc đo độ đàn hồi gan hoặc Fibrotest hoặc chỉ số APRI) mà không do căn nguyên khác [17],[119],[120],[121]

- Bệnh nhân bị viêm gan virus C mạn tính:

- Anti HCV dương tính, HCV RNA dương tính;

- Thời gian mắc bệnh > 6 tháng, hoặc có biểu hiện xơ gan (được xác định bằng chỉ số APRI, hoặc sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn và xơ hóa có ý nghĩa, hoặc FibroScan, Fibrotest có xơ hóa > F2) mà không do căn nguyên khác [18],[122].

- Bệnh nhân xơ gan: chẩn đoán dựa vào hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy tế bào gan hoặc có bằng chứng tổn thương mô bệnh học tiến triển, xơ gan được xác định bằng chỉ số APRI mà không do căn nguyên khác.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST} \times 100 / \text{AST (giới hạn trên bình thường)}}{\text{Tiểu cầu (10}^9\text{/l)}}$$

F0- F1 < 0,5:

F2: 0,5-1;

F3-F4: 1- < 2;

F4: ≥ 2

FibroScan F0: 1-5kPa

F1: 5-7kPa

F2: 7,1-8,6kPa

F3: 8,7-14,5kPa

F4: >14,6kPa

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không thực hiện xét nghiệm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II)

- Bệnh nhân không theo hết quá trình nghiên cứu.

2.1.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, chúng tôi thu thập được 70 bệnh nhân

2.1.3. Nhóm người bình thường, khỏe mạnh (chứng 2)

- Chọn 70 người đến khám sức khỏe tại phòng khám Bệnh viện Trung ương Huế.

- Độ tuổi, giới tương ứng với nhóm bệnh

- Các chỉ số về hóa sinh: AST, ALT, Albumin, Glucose, Cholesterol, Triglycerid trong giới hạn bình thường, HBsAg âm tính, Anti HCV âm tính.

- Trên siêu âm không có u gan.

- Không có nghiện rượu, không béo phì

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2019 tại Bệnh viện Trung ương Huế

2.2. PHƯƠNG PHÁP

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp tiền cứu

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.2.1. Thu thập các biến số nghiên cứu

- Các biến số lâm sàng

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Tuổi: tính từ lúc được chẩn đoán HCC trừ năm sinh (tính tròn năm)	Định lượng	Trung bình Phân thành 4 nhóm: < 40 tuổi, 40-55 tuổi, 56-70 tuổi, >70 tuổi.
Giới	Nhị phân	Nam/nữ
Các yếu tố nguy cơ	Định tính	Virus viêm gan B, C
Lý do vào viện: Đau hạ sườn phải, đau bụng, mệt mỏi, chán ăn, khám sức khỏe...	Định tính	Có/không
Triệu chứng thực thể: cổ trướng, phù, vàng da	Định tính	Có/không
Phương pháp điều trị: RFA, TOCE, Cắt gan	Định tính	Có/không
Tình trạng nhiễm HBsAg, HCV	Định tính	Có/không

- Các biến số cận lâm sàng

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Nồng độ AFP (ng/mL)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Nồng độ phần trăm AFP-L3 (%)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị

Nồng độ PIVKA-II (mAU/mL)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
AST (U/L)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
ALT (U/L)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Glucose (mmol/l)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Cholesterol (mmol/l)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Triglycerid (mmol/l)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Ure (mmol/l)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Albumin (g/l)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
INR	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
PT (giây)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
WBC($\times 10^9/\text{l}$)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Hb (g/L)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
HCT (l/L)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	Định lượng	Trung bình hoặc trung vị, tứ phân vị
Child Pugh	Định tính	Không xơ gan, A, B, C
Giai đoạn OKUDA	Định tính	Giai đoạn I, II

- Các biến số cận lâm sàng khối u

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Số khối u	Định lượng (không liên tục)	1 khối u, 2 khối u, 3 khối u
Nhóm kích thước u (cm)	Định tính	< 5cm, 5-10cm, >10cm
Vị trí khối u	Định tính	Gan phải, gan trái, cả 2 gan

* Triệu chứng cơ năng

* Triệu chứng thực thể: các triệu chứng bệnh lý HCC tùy thuộc vào giai đoạn của bệnh như gan to, tràn dịch màng bụng, tràn máu màng bụng, lách to...

- Ghi nhận theo dõi và đánh giá sau điều trị 1 tháng: đánh giá lâm sàng, thực hiện các xét nghiệm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II), ALT, AST, Ure, creatinine, NH₃, Albumin, Protein, tổng phân tích tế bào máu, chức năng đông máu và siêu âm nhóm bệnh nhân điều trị.

- **Siêu âm (SA):** một số hình ảnh bệnh lý gan trên SA thường gặp

+ Bệnh lý chủ mô gan lan tỏa gồm gan nhiễm mỡ, gan sung huyết, viêm gan, xơ gan.

+ Bệnh lý gây thương tổn gan khu trú gồm nang gan và vôi hóa trong gan, thương tổn viêm nhiễm, u gan như u gan lành tính, u gan ác tính: u nguyên phát và u thứ phát.

+ SA Doppler màu giúp nghiên cứu sự phân bố mạch trong u, hơn 75% bệnh nhân HCC thường thấy hình tăng mạch máu trong khối u kèm theo hình mạch ở chu vi khối u giống hình giỏ. Đối với các loại u khác, di căn gan của ung thư cũng có thể có hình tăng mạch trong u nhưng không nhiều như HCC.

2.2.2.2. Tổng quan, nguyên lý định lượng và giá trị tham chiếu các biến số

- Định lượng AFP

+ Nguyên lý định lượng AFP, AFP-L3

AFP, AFP-L3 được thực hiện trên máy μ Tas WAKO i30 của Nhật Bản, dựa trên phép phân tích gắn kết với pha lỏng - LBA.

Tất cả thuốc thử được đóng gói trong một hộp riêng lẻ, mỗi phép phân tích được thực hiện trên một “chíp” đơn, sẵn có sử dụng hệ phân tách điện di trên kênh dẫn vi lưu.

+ Tiến hành:

* Đặt mẫu cần phân tích, thuốc thử, dung dịch rửa và hộp chứa chíp vào hệ thống.

* Dung dịch đệm, dung dịch chứa kháng thể và mẫu được phân phối tự động vào các giếng thích hợp trên chip. Mỗi dung dịch được đưa vào kênh dẫn vi lưu bằng áp lực chân không.

* AFP trong mẫu và kháng thể đơn dòng kháng AFP có gắn chất phát huỳnh quang (Dye-Fab') sẽ phản ứng với nhau tạo thành phức hợp miễn dịch sơ cấp (Dye-Fab' - AFP).

* Cung cấp một điện thế cho chip, các phân tử kháng thể đơn dòng kháng AFP có gắn DNA (DNA-Fab') di chuyển sang cực dương và được tập trung lại với nhau nhờ phương pháp điện di mao quản đẳng tốc.

* Phân tử DNA-Fab' phản ứng với phức hợp Dye-Fab'-AFP để tạo thành phức hợp miễn dịch thứ cấp (Dye-Fab'-AFP-Fab'-DNA). Phức hợp mới tạo thành tiếp tục được tập trung lại, khi di chuyển đến cực dương và được phân tách với các phân tử Dye-Fab' không liên kết (không di chuyển được vì không mang điện tích).

* Trong điện di mao quản, phức hợp miễn dịch thứ cấp bao gồm cả dạng AFP-L1 và AFP-L3 được phân tách với các phân tử DNA-Fab' không liên kết, đồng thời chúng được phân tách với nhau nhờ khả năng gắn kết với LCA. AFP-L3 có ái lực mạnh với LCA, AFP-L1 không có ái lực với LCA, cả hai dạng đồng đẳng của AFP trong phức hợp miễn dịch đều được phát hiện bởi huỳnh quang được kích thích bằng laser.

* Nồng độ của AFP-L1 và AFP-L3 có trong mẫu phân tích tỷ lệ thuận với cường độ của huỳnh quang ghi nhận được.

* Nồng độ AFP tổng được tính theo công thức:

$$\text{AFP tổng} = \text{AFP-L1} + \text{AFP-L3}$$

+ Giá trị tham khảo AFP ở người trưởng thành: $\text{AFP} \leq 10\text{ng/mL}$, tuy nhiên ở ngưỡng AFP từ 10-20ng/mL là tăng trong một số bệnh lý không do ung thư gan, vì vậy để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan: $\text{AFP} > 20\text{ng/mL}$

* Nồng độ AFP-L3 % được tính theo công thức:

$$AFP-L3\% = \frac{AFP-L3}{AFP-L1 + AFP-L3} \times 100$$

+ Ý nghĩa lâm sàng của xét nghiệm AFP-L3

Giá trị tham khảo: AFP-L3 \leq 10% [72],[123],[124],[125].

- Xét nghiệm DCP(PIVKA-II)

+ DCP(PIVKA-II) được phát hiện năm 1984 bởi Leibman và cộng sự, DCP(PIVKA-II) được xem như một chỉ điểm u tăng trong bệnh nhân HCC.

+ Nguyên lý xét nghiệm: Dựa trên phép phân tích gắn kết với pha lỏng – LBA(Liquid-phase Binding Assay). DCP(PIVKA-II) được thực hiện trên máy μ Tas WAKO i30 của Nhật Bản. Tất cả thuốc thử được đóng gói trong một hộp riêng lẻ, mỗi phép phân tích được thực hiện trên một “chíp” đơn, sẵn có sử dụng hệ phân tách điện di trên kênh dẫn vi lưu (microfluidic electrophoretic separation).

+ Tiến hành:

* Đặt mẫu cần phân tích, hộp thuốc thử, dung dịch rửa và hộp chứa chíp vào hệ thống:

* Dung dịch đệm, dung dịch chứa kháng thể, mẫu được phân phối tự động vào các giếng thích hợp trên chíp, mỗi dung dịch được đưa vào kênh dẫn vi lưu bằng áp lực chân không.

* DCP(PIVKA-II) trong mẫu và kháng thể đơn dòng kháng DCP(PIVKA-II) có gắn chất phát huỳnh quang (Dye-Fab’) sẽ phản ứng với nhau tạo thành phức hợp miễn dịch sơ cấp (Dye-Fab’-DCP)

* Một điện thế được cung cấp cho chíp, các phân tử kháng thể đơn dòng kháng DCP có gắn DNA (DNA-Fab’) di chuyển sang cực dương và được tập trung lại với nhau nhờ phương pháp điện di mao quản đẳng tốc.

* Phân tử DNA-Fab' phản ứng với phức hợp Dye-Fab'-DCP để tạo thành phức hợp miễn dịch thứ cấp (Dye-Fab'-DCP-Fab'-DNA). Phức hợp mới tạo thành tiếp tục được tập trung lại khi di chuyển đến cực dương và được phân tách với các phân tử Dye-Fab' không liên kết.

* Phức hợp miễn dịch thứ cấp được phân tách với các phân tử DNA-Fab' không liên kết trong điện di gel mao quản (capillary gel electrophoresis) và được phát hiện bởi huỳnh quang khi kích thích bằng laser (laser-induced fluorescence).

* Nồng độ của DCP(PIVKA-II) có trong mẫu phân tích tỷ lệ thuận với cường độ của huỳnh quang ghi nhận được.

+ Giá trị tham khảo của DCP(PIVKA-II) ≤ 40 mAU/mL [125],[126].

* Cách lấy mẫu thực hiện các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II): lấy 2 mL cho vào ống nghiệm không có chất chống đông, mẫu máu được quay ly tâm tách huyết thanh và định lượng lần đầu khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan, và lấy mẫu máu bệnh nhân định lượng lần 2 sau một tháng điều trị bằng các phương pháp TOCE, RFA, cắt gan trên máy điện di miễn dịch tự động μ Tas-WAKO i30 của Nhật Bản tại khoa Sinh Hóa Bệnh viện Trung ương Huế. Khi chưa thực hiện xét nghiệm, bảo quản mẫu trong một tuần ở 4⁰C, âm 20⁰C trong 3 tuần, âm 80⁰C trong 4 năm.

- **Cách lấy mẫu máu thực hiện các xét nghiệm sinh hóa:** AST, ALT, GGT, Protein, LDH, Albumin: Các xét nghiệm này đều lấy 2mL máu cho vào ống không có chất chống đông, ngoại trừ định lượng NH₃, mẫu máu được cho vào ống EDTA, quay ly tâm và định lượng trên máy sinh hóa miễn dịch tự động Cobas 6000 của hãng Roche, các xét nghiệm trên được thực hiện tại khoa Sinh Hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

- Xét nghiệm Hóa Sinh, huyết học được thực hiện đồng thời với các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) và sau một tháng điều trị được thực hiện lại các xét nghiệm trên.

- Hóa chất sử dụng của hãng Roche được bảo quản ở nhiệt độ 2-8⁰C.

- Tiến hành:

+ Xét nghiệm đã được Calibration và Control đạt

+ Mẫu thử dán Barcode, quay ly tâm

+ Trên màn hình máy Cobas 6000, chọn mục Workplace → Test Selection → Sample ID → nhập Barcode → chọn Test → Save → Start 2 lần.

- Đo hoạt độ Aspartate Amino Transferase (AST)

+ Nguyên lý xét nghiệm: AST xúc tác phản ứng giữa L-aspartate và α cetoglutarate để tạo thành oxaloacetate và L-glutamate. Sau đó oxaloacetate phản ứng với NADH có sự xúc tác của MALTe Dehydrogenase (MDH) để tạo thành NAD⁺. Tốc độ oxy hóa của NADH tỷ lệ thuận với hoạt độ AST xúc tác phản ứng. Chuyển NADH thành NAD⁺ làm giảm độ hấp thụ và sự giảm này tỷ lệ thuận với AST. Giá trị tham khảo AST: 0 - 41 U/L [127].

- Đo hoạt độ Alanin Amino Transferase (ALT)

+ Nguyên lý xét nghiệm: ALT xúc tác phản ứng giữa L-alanine và α cetoglutarate. Các pyruvate được tạo thành tác dụng với NADH và H⁺ bởi xúc tác LDH để tạo thành L-Lactate và NAD⁺. Tốc độ oxy hóa của NADH tỷ lệ thuận với hoạt độ ALT xúc tác phản ứng. Nó chuyển NADH thành NAD⁺ làm giảm độ hấp thụ, sự giảm này tỷ lệ thuận với hoạt độ ALT.

+ Giá trị tham khảo ALT 0 - 41 U/L [128].

- Đo hoạt độ Gamma-Glutamyl transferase (GGT)

+ Nguyên lý: dùng phương pháp so màu động học để định lượng GGT trong huyết thanh bệnh nhân, trên máy Cobas 6000 của hãng Roche.

+ Chuẩn bị mẫu: Huyết thanh, huyết tương chống đông bằng EDTA hay heparine, bảo quản mẫu ổn định trong 7 ngày ở nhiệt độ 2- 8⁰C.

+ Giá trị tham khảo: 8 - 61 U/L [129].

- Định lượng Protein toàn phần huyết thanh

+ Nguyên lý: Protein tác dụng với Cu^{2+} với sự có mặt của kiềm tạo thành phức hợp biuret màu tím, cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ protein.

+ Giá trị tham khảo: 66 - 87 g/L [130]

- Định lượng Albumin

+ Nguyên lý: Phương pháp xét nghiệm so màu

Ở pH 4,1 Albumin kết hợp với Bromocresol green tạo ra phức hợp màu xanh lá cây. Độ đậm của màu xanh lá cây tỷ lệ thuận với nồng độ Albumin trong mẫu. Giá trị tham khảo: 34 - 48 g/L [131].

- Định lượng Amoniac (NH_3)

+ Nguyên lý: Phương pháp enzyme sử dụng glutamate dehydrogenase (GLDH). Nồng độ NADP^+ được tạo thành tỷ lệ với nồng độ amoniac, được xác định bằng cách đo sự giảm độ mật độ quang học do NADPH chuyển thành NADP ở bước sóng vùng tử ngoại.

Giá trị tham khảo NH_3 : 15 - 55 $\mu\text{mol/L}$ [132].

- Các xét nghiệm chức năng đông máu PT, PT%, INR được thực hiện trên máy Đông máu tự động ACL-TOP 500 và tổng phân tích tế bào máu được thực hiện trên máy xét nghiệm huyết học tự động ADVIA-2120 của hãng Siemens tại Khoa Xét nghiệm Huyết học Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.3. Phương tiện xét nghiệm

2.2.3.1. Hóa chất thực hiện xét nghiệm

- Hóa chất và huyết thanh chuẩn để thực hiện các kỹ thuật được cung cấp bởi hãng sản xuất cùng với máy thực hiện kỹ thuật.

2.2.3.2. Máy thực hiện xét nghiệm

- Máy thực hiện xét nghiệm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II)



Hình 2.1. Máy μ Tas WAKO i30-Nhật Bản [125]

- Máy xét nghiệm Sinh hóa-Miễn dịch Cobas 6000 thực hiện các xét nghiệm định lượng AST, ALT, Bilirubin, LDH, Albumin, Protein, NH_3 , HBsAg, Anti HCV.



Hình 2.2. Máy Cobas 6000-Roche

(https://diagnostics.roche.com/us/en/products/systems/cobas_-6000-analyzer-series.html#productInfo truy cập tháng 7/2020).

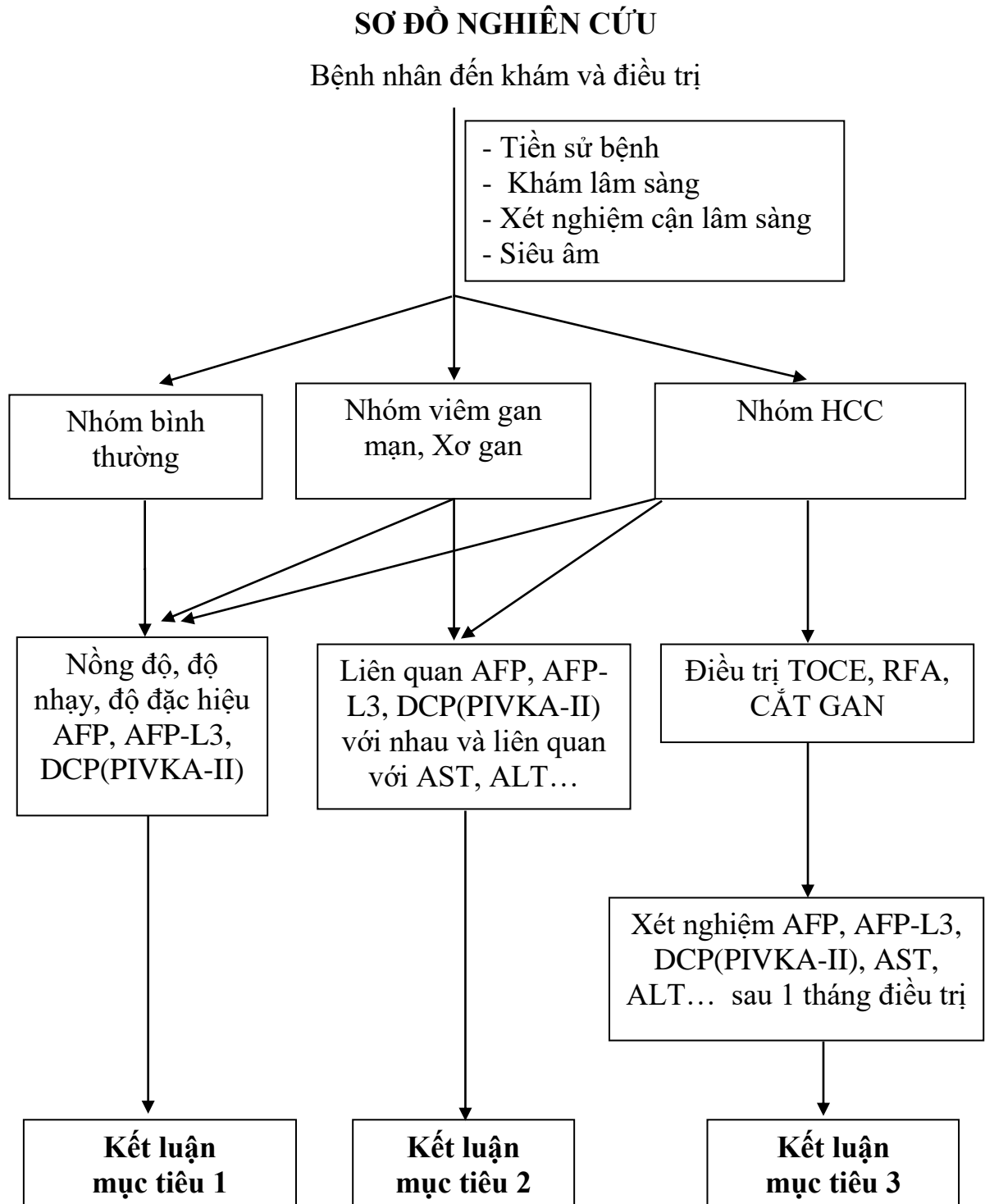


Hình 2.3. Máy Advia 2120- Siemens

(<https://www.siemens-healthineers.com/hematology/systems/advia-2120-hematology-system-with-autoslide>, truy cập tháng 7/2020)

Máy Advia-2120 thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu

2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu



2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ, PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Số liệu được thu thập, thống kê và xử lý bằng phương pháp thống kê y học. Kết quả được trình bày ở dạng bảng, biểu dưới sự hỗ trợ của phần mềm Microsoft Excel 2007 và phần mềm SPSS 10.0 (Statistic Package for Social Science).

2.3.1. Các thuật toán đánh giá

- Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trị số đo đạc, được dùng các đơn vị tương ứng. Kết quả trình bày dưới dạng trị số trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị và tứ phân vị thông qua phép kiểm student test (t-test), ANOVA khi biến định lượng phân phối chuẩn. Các biến số định lượng có phân phối không chuẩn được phân tích bằng phép kiểm phi tham số (Wilcoxon test). Sử dụng phép kiểm Shapiro để khảo sát xem giá trị của các biến định lượng có theo phân phối chuẩn hay không phân phối chuẩn.

- Tính giá trị trung bình:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- So sánh sự khác nhau của hai hay nhiều tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương (Chi-square test - χ^2) hay kiểm định Fisher chính xác (Fisher's exact test) khi trong bảng có chứa tần số mong đợi nhỏ hơn 5. Tương quan giữa các biến số được kiểm định và trình bày bằng hệ số tương quan Pearson nếu biến số có phân phối chuẩn hoặc hệ số tương quan hạng Spearman nếu biến không phân phối chuẩn, và kiểm định Pearson có hiệu chỉnh Yates khi tần suất lý thuyết nhỏ hơn 5.

Trong đó: O là tần số quan sát được trong nghiên cứu.

P: là tần suất lý thuyết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ tương ứng với giá trị của χ^2 [133].

- Tính giá trị chẩn đoán của phương pháp nghiên cứu dựa vào độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính, giá trị tổng quát hay độ chính xác.

- Tất cả các chỉ số đều được biểu thị dưới dạng phần trăm (%).

2.3.2. Giá trị chẩn đoán lâm sàng của một xét nghiệm

		Có bệnh	Không bệnh	Tổng
Test nghiên cứu	(+)	a (thật)	b (giả)	a + b
	(-)	c (giả)	d (thật)	c + d
	Tổng	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Độ nhạy: } Se = \frac{a}{a + c} \times 100 \quad \text{Độ đặc hiệu: } Sp = \frac{d}{d + b} \times 100$$

Kiểm định mối tương quan: sử dụng tương quan Spearman.

Tính hệ số tương quan r:

$|r| > 0,8$ tương quan mạnh

$|r| = 0,3 - 0,7$ tương quan trung bình

$|r| < 0,3$ tương quan yếu

$|r|$ càng lớn, tương quan giữa X và Y càng chặt chẽ

$0 < r \leq 1$ gọi là tương quan tuyến tính thuận ($X \uparrow, Y \uparrow$)

$-1 \leq r \leq 0$ gọi là tương quan tuyến tính nghịch ($X \uparrow, Y \downarrow$).

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, tỉ số khả năng dương và độ chính xác tương ứng với các điểm cắt của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) đơn độc hoặc kết hợp từng đôi hoặc kết hợp cả 3 chỉ điểm.

- So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu bằng phép kiểm McNemar, so sánh các trị số tiên đoán bằng điểm thống kê trọng số chung (Weighted Generalized Score Statistic).

- Thiết lập đường cong ROC, tính toán AUROC và khoảng tin cậy 95%, so sánh cá giá trị AUROC với nhau bằng phương pháp của DeLong và cộng sự [134].

- Độ chính xác được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUC). Nếu diện tích bằng 1 là xét nghiệm rất tốt và nếu bằng 0,5 xét nghiệm không có giá trị. Xác định đơn giản mức độ chính xác của xét nghiệm chẩn đoán dựa vào hệ thống điểm sau [135].

0,90 - 1,00: rất tốt

0,80 - 0,90: tốt

0,70 - 0,80: khá tốt

0,60 - 0,70: không tốt

0,50 - 0,60: không có giá trị.

- Điểm cắt tối ưu của các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) được thực hiện theo phương pháp tối ưu hóa chỉ số Youden, tối ưu hóa độ nhạy hoặc tối ưu hóa độ đặc hiệu.

- Các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

- Các biến số tuổi, giới tính, AST, ALT, Ure, Creatinine, Albumin, AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) được tính toán ở mẫu nghiên cứu chung, ở từng nhóm ung thư biểu mô tế bào gan, nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan, nhóm người bình thường khỏe mạnh.

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được thực hiện thỏa mãn các điều kiện sau

- Các bệnh nhân đều được giải thích rõ mục tiêu của đề tài nghiên cứu và phải có sự đồng ý của đối tượng khi tham gia nghiên cứu.

- Thông tin bệnh nhân cũng như các kết quả chẩn đoán của bệnh nhân đều được giữ bí mật để đảm bảo tính riêng tư, an toàn cho bệnh nhân.

- Việc thực hiện các xét nghiệm không gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe bệnh nhân.

- Bệnh nhân không phải trả thêm chi phí gì khác ngoài trừ các xét nghiệm trước mổ và viện phí theo quy định của bệnh viện.

- Nghiên cứu được Hội đồng Khoa học, Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế và cơ sở đào tạo thông qua chấp thuận cho thực hiện.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 210 bệnh nhân, trong đó 70 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 70 bệnh nhân viêm gan B, C mạn hoặc xơ gan và 70 bệnh nhân là người bình thường, khỏe mạnh đến khám, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2019, chúng tôi thu nhận được các kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi của nhóm bệnh và các nhóm chứng

Nhóm tuổi	Nhóm HCC (p ₀)		Nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan (p ₁)		Nhóm người bình thường (p ₂)	
	n	%	n	%	N	%
≤ 40	4	5,7	16	22,9	29	41,4
41 – 55	25	35,7	20	28,6	25	35,7
56 – 70	30	42,9	21	30,0	16	22,9
>70	11	15,7	13	18,5	0	0
Tổng	70	100	70	100	70	100
$\bar{X} \pm SD$	58,2 ± 10,7 Tuổi nhỏ nhất: 34 Tuổi lớn nhất: 78		54,7 ± 15,4 Tuổi nhỏ nhất: 19 Tuổi lớn nhất: 87		43,9 ± 13,4 Tuổi nhỏ nhất: 20 tuổi Tuổi lớn nhất: 67 tuổi	
p	$p_{(0-1)} > 0,05$; $p_{(0-2)} < 0,001$					

Nhận xét:

- Sự khác biệt về tuổi trung bình ở nhóm HCC với nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Sự khác biệt về tuổi trung bình ở nhóm HCC với nhóm người bình thường có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.2. Phân bố theo giới của nhóm bệnh và các nhóm chứng

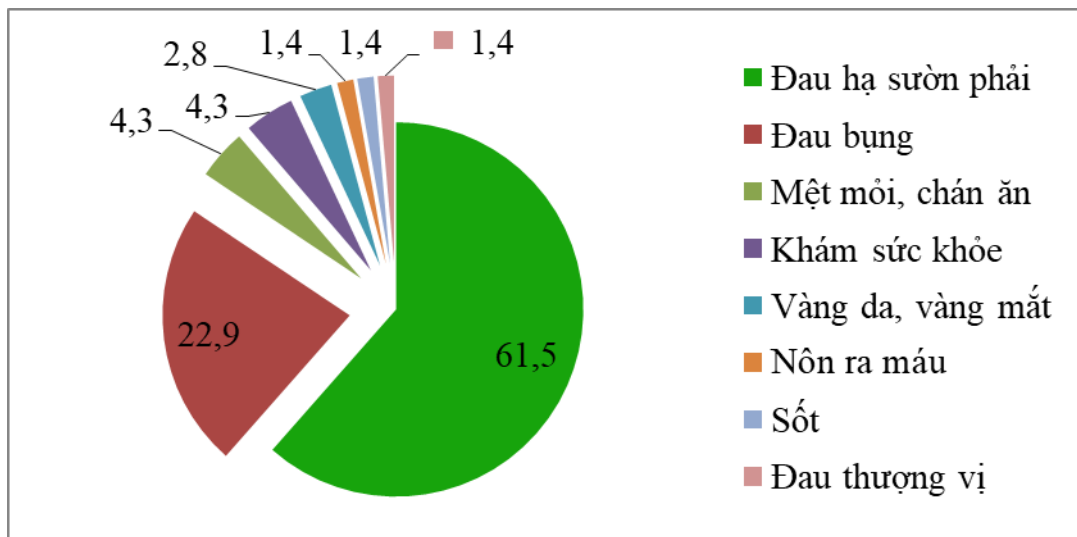
Giới	Nhóm HCC (p ₀)		Nhóm người bình thường (p ₁)		Nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan (p ₂)	
	n	%	n	%	N	%
Nam	58	82,9	52	74,3	62	88,6
Nữ	12	17,1	18	25,7	8	11,4
Tổng	70	100	70	100	70	100
p	p ₍₀₋₁₎ = 0,3031; $\chi^2 = 1,061$ p ₍₀₋₂₎ = 0,4687; $\chi^2 = 0,525$					

Nhận xét:

- Sự khác biệt về giới ở nhóm HCC với nhóm người bình thường không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Sự khác biệt về giới ở nhóm HCC với nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Lý do vào viện của nhóm HCC



Biểu đồ 3.1. Các lý do vào viện trong nhóm HCC

Nhận xét: Lý do vào viện với đau hạ sườn phải chiếm ưu thế với tỉ lệ 61,5%.

3.1.3. Đặc điểm khối u gan

Bảng 3.3. Đặc điểm về số lượng, vị trí và kích thước u

Đặc điểm u gan		n	Tỷ lệ (%)
Số lượng	1 u	53	75,7
	≥ 2 u	17	24,3
Vị trí	Thùy phải	43	61,4
	Thùy trái	17	24,3
	Cả hai thùy	10	14,3
Kích thước	< 5cm	36	51,4
	5 - 10cm	30	42,8
	> 10cm	4	5,8

Nhận xét: Số lượng 1 u có 53 trường hợp và vị trí u ở thùy phải chiếm ưu thế

Bảng 3.4. Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh, OKUDA nhóm HCC

Tiêu chí		Trước điều trị		Sau điều trị		P
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Child Pugh	A	61	87,1	60	85,8	> 0,05
	B	9	12,9	9	12,8	
	C	0	0	1	1,4	
OKUD A	I	54	77,1	54	77,1	
	II	16	22,9	16	22,9	

Nhận xét: Chức năng gan theo phân độ Child-Pugh của bệnh nhân trước và sau điều trị HCC có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.4. Đặc điểm chẩn đoán, phân bố bệnh nhân điều trị và tình trạng nhiễm HBV, HCV ở nhóm HCC

3.1.4.1. Đặc điểm chẩn đoán ung thư gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bộ Y tế

Bảng 3.5. Đặc điểm chẩn đoán ung thư gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bộ Y tế

Tiêu chuẩn chẩn đoán HCC	n	Tỷ lệ (%)
Mô bệnh học: ung thư gan	32	45,7
AFP > 400 + CT Scan	33	47,1
AFP > 20 ng/mL + HBsAg dương tính và/ hoặc Anti HCV dương tính + CT Scan	5	7,2
Tổng	70	100

Nhận xét: Số bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn mô bệnh học và (AFP > 400 + CT Scan) chiếm ưu thế (45,7 và 47,1%).

3.1.4.2. Đặc điểm phân bố bệnh nhân ở các phương pháp điều trị

Bảng 3.6. Đặc điểm phân bố bệnh nhân ở các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	n	Tỷ lệ (%)
RFA	29	41,4
Cắt gan	26	37,1
TOCE	15	21,5
Tổng	70	100

Nhận xét: Điều trị bệnh nhân HCC theo phương pháp RFA chiếm tỷ lệ cao nhất (41,4%).

3.1.4.3. Tình trạng nhiễm HBV, HCV ở nhóm HCC, nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Bảng 3.7. Tỷ lệ nhiễm HBV và HCV ở các nhóm

Xét nghiệm	Nhóm HCC		Nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan	
	Dương tính (n,%), a	Âm tính (n,%), b	Dương tính (n,%), c	Âm tính (n,%), d
HBsAg đơn thuần	63 (90%)	7 (10%)	66 (94,3%)	4 (5,7%)
Anti HCV đơn thuần	9 (12,8%)	61 (87,2%)	4 (5,7%)	66(94,3%)
Đồng nhiễm HBsAg + HCV	2 (2,9%)	68 (97,1%)	2 (2,9%)	68 (97,1%)
p	$p_{(a-b)} < 0,001$; $p_{(c-d)} < 0,001$			

Nhận xét:

- Ở bệnh nhân HCC sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B và không nhiễm virus viêm gan B rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Ở bệnh nhân viêm gan mạn hoặc xơ gan sự khác biệt giữa tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và không nhiễm virus viêm gan B rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2. NỒNG ĐỘ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ CHỈ SỐ KHÁC Ở CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

3.2.1. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường

Bảng 3.8. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
AFP (ng/mL)	3,05 ± 1,48	2,8(95%CI:2,4 – 3,2)	1	6,5
AFP-L3 (%)	0,5			
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	18,48 ± 5,45	18(95% CI:16,3-19,6)	7	32
Glucose (mmol/L)	4,99 ± 0,45	5,05(95%CI: 4,9-5,1)	3,6	5,9
Cholesterol (mmol/L)	4,33 ± 0,62	4,37(95%CI:4,2-4,5)	2,64	5,18
Triglycerid (mmol/L)	1,11 ± 0,33	1,1(95%CI:0,9-1,2)	0,44	1,72
AST (U/L)	25,4 ± 5,02	26(95%CI:24-27)	15	38
ALT (U/L)	20,8 ± 7,3	20,5(95%CI:18-22,6)	9	38
Ure (mmol/L)	4,9 ± 1,09	4,9(95%CI: 4,5-5,2)	2,8	7,6
Creatinin (μmol/L)	70,8 ± 13,9	72(95%CI:68-74,6)	40	101

Nhận xét: Nồng độ trung bình các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKAII) huyết thanh và chỉ số hóa sinh nhóm người bình thường nằm trong khoảng tham chiếu.

3.2.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh, huyết học ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Bảng 3.9. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
AFP (ng/mL)	331,8 ± 883,9	7,17(95%CI: 5,86-19,6)	0,74	4138
AFP-L3 (%)	7,75± 14,41	0,5(95%CI: 0,5-5,0)	0,5	77,2
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	179,2± 562,5	21(95% CI:16-28,6)	0,7	3452
AST(U/L)	303,91 ± 606,87	90,5(95%CI:70,3-133)	22	3184
ALT(U/L)	352,72 ± 736,79	64(95%CI:48-130,06)	16	3758
GGT(U/L)	221,13±253,08	144,6(95%CI:110-197)	15	1387
Albumin (g/L)	32,21 ± 5,89	32(95%CI:29-35)	21	44
Protein (g/L)	74,7 ± 6,98	74,5(95%CI:74-77)	56	89
Bili total (μmol/L)	66,33 ± 117,25	18,1(95%CI:15,7-25,1)	7,3	546,9
Bili Direct (μmol/L)	30,94 ± 59,78	5,05(95%CI:4,29-7,4)	0,7	259,4
Urê (mmol/L)	4,56 ± 1,47	4,3(95% CI:4,03-4,6)	2,3	10,7
Creatinin (μmol/L)	79,73 ± 15,7	82 (95%CI:74,64-85,8)	39,7	123
NH3 (μmol/L)	78,49 ± 42,06	74,4(95%CI:65,7-86,1)	16,1	229,2

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình các chỉ điểm AFP, DCP(PIVKA-II) ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan cao hơn khoảng tham chiếu. Riêng chỉ số AFP-L3 nằm trong giới hạn tham chiếu.

- Nồng độ trung bình các chỉ số hóa sinh AST, ALT, GGT và T-Bilirubin, D-Bilirubin ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan cao hơn khoảng tham chiếu.

Bảng 3.10. Tỷ lệ thay đổi các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) ở nhóm viêm gan mạn, xơ gan

Xét nghiệm	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
AFP < 20 ng/mL	44	62,8
AFP ≥ 20 ng/mL	26	37,2
AFP-L3 < 10 %	53	75,7
AFP-L3 ≥ 10 %	17	24,3
DCP(PIVKA II) < 40 mAU/mL	57	81,4
DCP(PIVKA II) ≥ 40 mAU/mL	13	18,6

Nhận xét: Số bệnh nhân nồng độ AFP tăng trên giá trị tham chiếu chiếm ưu thế so với các chỉ điểm khác, 26 ca chiếm 37,2%.

Bảng 3.11. Nồng độ các chỉ số huyết học và đông máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
PT (giây)	15,75 ± 6,11	14,6(95%CI:13,9-15,2)	10,4	56
PT%	79,5 ± 25,67	79(95%CI:74-83)	13	158
INR	1,29 ± 0,53	1,16(95%CI:1,1-1,2)	0,83	4,57
RBC($10^{12}/L$)	4,27 ± 0,83	4,34(95%CI:4,03-4,6)	2,72	7,32
Hb (g/l)	12,96 ± 1,95	13,1(95%CI:12,3-13,7)	8,6	19,8
HCT (l/L)	38,55 ± 5,99	39,3(95%CI:37,7-40,6)	26	60,2
WBC($10^9/L$)	6,92 ± 2,46	6,55(95%CI:5,8-6,8)	2,38	13,80
PLT($\times 10^9/L$)	173,15 ± 82,51	163(95%CI:142,9–180)	23,1	457

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình xét nghiệm PT ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan: $15,75 \pm 6,1$ giây

- Nồng độ trung bình xét nghiệm RBC ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan là $4,27 \pm 0,83 \times 10^{12}/L$.

3.2.3. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh, huyết học ở nhóm HCC trước điều trị

Bảng 3.12. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm HCC trước điều trị

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
AFP (ng/mL)	$3977,1 \pm 15501$	190,4 (95%CI:65,5-1260,6)	0,8	125600
AFP-L3 (%)	$32,16 \pm 27,8$	23,2 (95%CI:15,6-42,1)	0,5	99,2
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	$831,5 \pm 1086,6$	536,5 (95%CI:217,7-714,3)	9	6542
Albumin (g/L)	$35,02 \pm 5,4$	35,5(95%CI:35-37)	21	49
Protein (g/L)	$73,5 \pm 6,4$	74(95%CI:72-74,6)	57	88
AST (U/L)	$82,3 \pm 85,5$	60,5(95%CI:49,3-70,3)	25	538
ALT (U/L)	$78,8 \pm 112,5$	48(95%CI:39-61,3)	15	677
Ure (mmol/L)	$4,9 \pm 1,4$	4,7(95%CI:4,44-5,1)	1,6	10,5
Creatinin ($\mu\text{mol}/L$)	$82,1 \pm 23,1$	81,5(95%CI:74-86)	36	171
GGT (U/L)	$93,1 \pm 100,8$	54(95%CI:43,6-70)	12	487
NH3($\mu\text{mol}/L$)	$75,8 \pm 19,2$	74,4(95%CI:69-81,5)	39,6	135

Nhận xét:

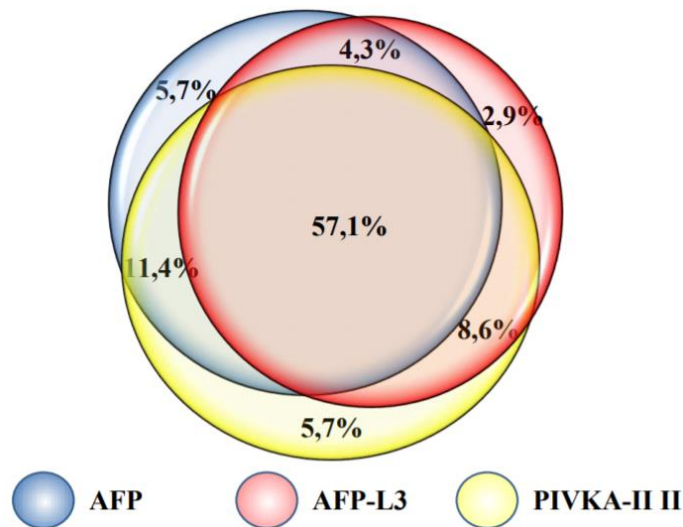
- Nồng độ trung bình các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKAI) nhóm HCC tăng cao hơn khoảng tham chiếu nhiều lần.

- Nồng độ trung bình các xét nghiệm AST, ALT ở nhóm HCC cao hơn khoảng tham chiếu.

Bảng 3.13. Nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị theo giới tính

Xét nghiệm	AFP(ng/mL) $\bar{X} \pm SD$ Trung vị	AFP-L3(%) $\bar{X} \pm SD$ Trung vị	DCP(PIVKA II) (mAU/mL) $\bar{X} \pm SD$ Trung vị
Nữ (12)	1228,5 ± 2050,2 126,5	35,6 ± 30,7 21,3	827,1 ± 1830,7 134
Nam (58)	4545,7 ± 16974 201,1	31,4 ± 27,4 24,5	832,4 ± 884,6 559,5
p	> 0,05		

Nhận xét: Nồng độ trung bình của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các chỉ điểm ung thư nhóm HCC trước điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ 3 chỉ điểm ung thư dương tính chiếm cao nhất 57,1%.

Bảng 3.14. Phối hợp các chỉ điểm ung thư tăng trước điều trị

AFP	AFP-L3	DCP (PIVKA-II)	AFP- AFP-L3	AFP- DCP (PIVKA-II)	AFP-L-3 DCP (PIVKA-II)	AFP- AFP-L3- DCP (PIVKA-II)	Không tăng
4	2	4	3	8	6	40	3

Nhận xét: Trong 70 bệnh nhân HCC có 40 trường hợp tăng cả 3 chỉ điểm chiếm số lượng cao nhất.

Bảng 3.15. Nồng độ các chỉ số huyết học ở nhóm HCC trước điều trị

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, (95%CI)	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
PT (giây)	14,39 ± 2,18	14,1(95%CI:13,7-14,7)	10,8	21,2
PT%	82,87 ± 16,69	83(95%CI:79-86,6)	49	117
INR	1,17 ± 0,18	1,12(95%CI:1,07-1,2)	0,9	1,89
RBC	4,25 ± 0,64	4,2(95%CI:4-4,3)	3,16	6,21
HB	12,98 ± 1,67	13,2(95%CI:12,3-14,4)	9,4	18,6
HCT	39,08 ± 4,98	38,9(95%CI:38,1-40,1)	29,8	55,9
WBC	2,28 ± 2,77	6,8(95%CI:6,2-7,4)	2,31	15,86
PLT	194,07 ± 90,56	173(95%CI:158,6-190,7)	29,000	505,000

Nhận xét: Các chỉ số tế bào máu, đông máu nằm trong giới hạn tham chiếu

3.2.4. So sánh nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác

Bảng 3.16. So sánh nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác

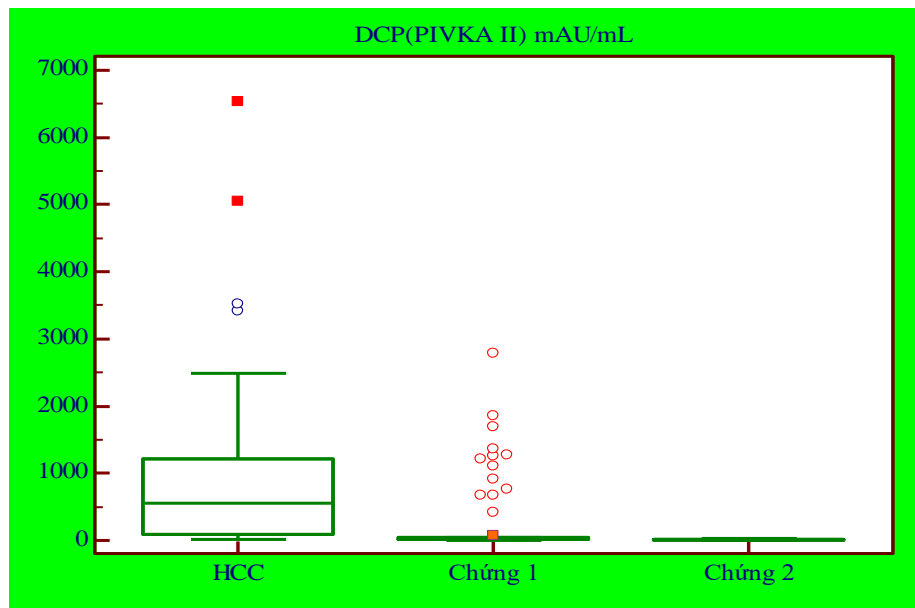
Chỉ điểm	Nhóm HCC $\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	Nhóm Viêm gan mạn hoặc xơ gan $\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	Nhóm người bình thường $\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	p
AFP (ng/mL)	3977,1±15501 190,4	331,8±883,9 7,17	3,05±1,48 2,8	< 0,001
AFP-L3 (%)	32,16±27,8 23,2	7,75±14,41 0,5	0,5	< 0,001
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	831,5±1086,6 536,5	205,5±597,1 22,7	18,48±5,45 18	< 0,001

Nhận xét:

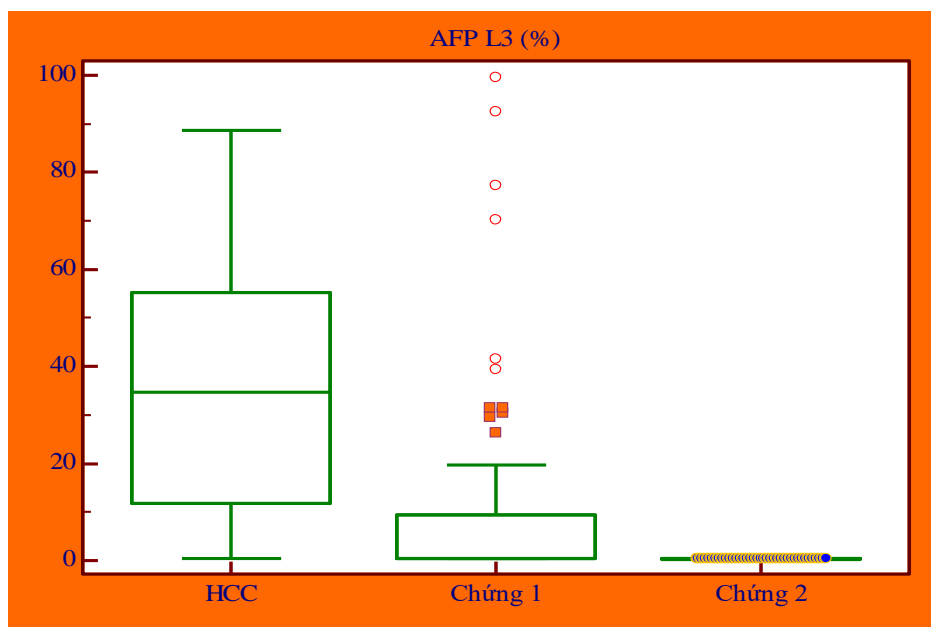
+ Sự khác biệt về nồng độ trung bình AFP ở nhóm HCC với các nhóm khác rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

+ Sự khác biệt về phần trăm trung bình AFP-L3 ở nhóm HCC với các nhóm khác rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

+ Sự khác biệt về nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC với các nhóm khác rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



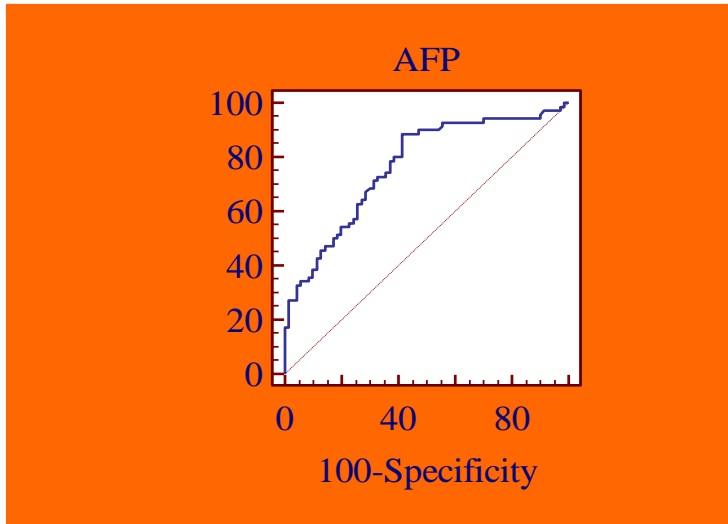
Biểu đồ 3.3. Nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.4. Phần trăm trung bình chỉ điểm AFP-L3 ở các nhóm nghiên cứu

3.3. ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU CỦA AFP, AFPL3, DCP(PIVKA-II) TRONG CHẨN ĐOÁN HCC

3.3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán HCC

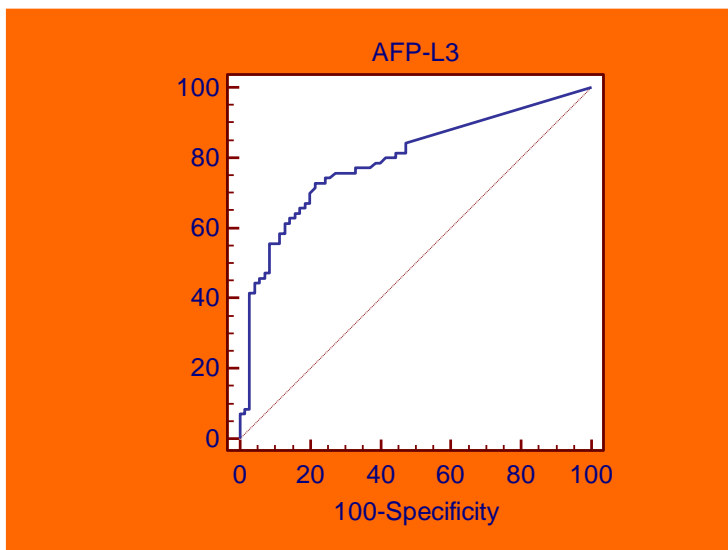


Độ nhạy: 88,6 %
 Độ đặc hiệu: 58,6%
 Điểm cắt: >14,62 ng/mL
 AUC: 0,768

Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán HCC

Nhận xét: Ở điểm cắt AFP > 14,62 ng/mL độ nhạy của AFP trong chẩn đoán HCC là 88,6%; độ đặc hiệu: 58,6%, diện tích dưới đường cong AUC = 0,768.

3.3.2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán HCC

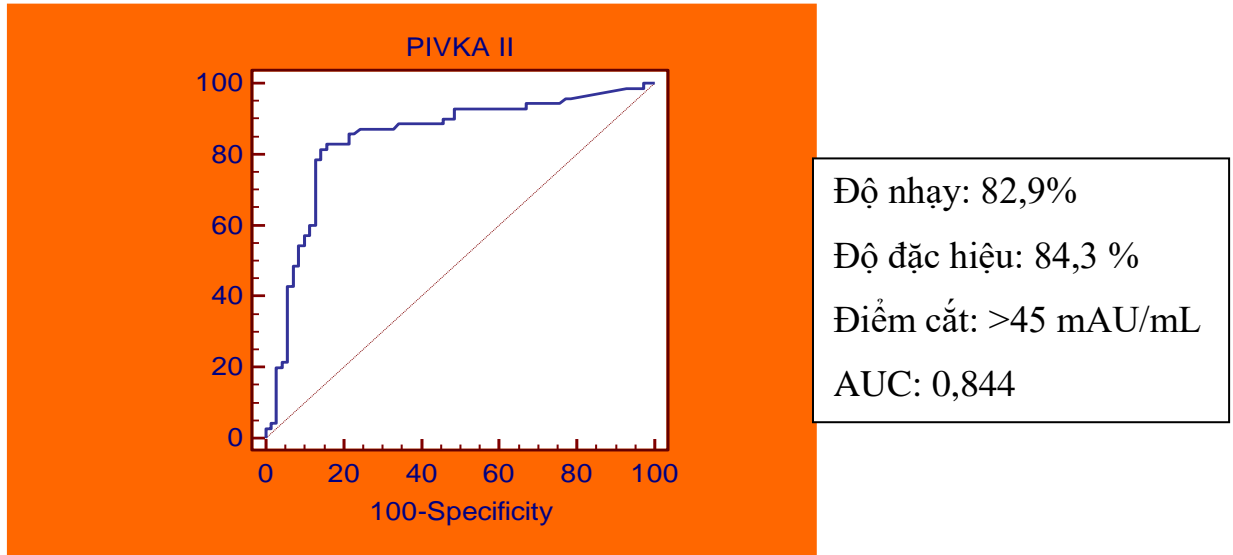


Độ nhạy: 72,9%
 Độ đặc hiệu: 78,6%
 Điểm cắt: >10,5%
 AUC: 0,793

Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán HCC

Nhận xét: Ở điểm cắt AFP-L3 > 10,5% độ nhạy trong chẩn đoán HCC là 72,9%; độ đặc hiệu 78,6%; diện tích dưới đường cong AUC = 0,793.

3.3.3. Độ nhạy và độ đặc hiệu của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC

Nhận xét: Ở điểm cắt DCP(PIVKA-II) > 45 mAU/mL, độ nhạy trong chẩn đoán HCC là 82,9%; độ đặc hiệu 84,3% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,844.

3.3.4. Điểm GALAD và chỉ số dự đoán PROBILITY

Bảng 3.17. Trung bình điểm GALAD và chỉ số dự đoán PROBILITY

Chỉ số	Nhóm HCC (n=70)	Nhóm người bình thường (n=70)	Nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan (n=70)	p
GALAD ($\bar{X} \pm SD$, Trung vị)	4,19 ± 4,27	-4,7±1,45	-0,88±3,97	<0,001
	Giá trị nhỏ nhất:-6,4 Giá trị lớn nhất: 12,5	Giá trị nhỏ nhất:-7,5 Giá trị lớn nhất:-1,8	Giá trị nhỏ nhất: -7,2 Giá trị lớn nhất: 9	
	Trung vị: 3,57 95%CI: 2,28-6,13	Trung vị: -3,88 95%CI:(-4,3)-(-3,3)	Trung vị: -2,1 95%CI:-2,7-(-0,9)	

Chỉ số dự đoán Probability ($\bar{X} \pm SD$, Trung vị)	0,81±0,29	0,049±0,067	0,35±0,40	<0,001
	Giá trị nhỏ nhất: 0,0016 Giá trị lớn nhất: 1,0	Giá trị nhỏ nhất: 0,0005 Giá trị lớn nhất: 0,131	Giá trị nhỏ nhất: 0,0007 Giá trị lớn nhất: 0,999	
	Trung vị : 0,98 95%CI: 0,74-0,88	Trung vị: 0,009 95%CI:0,004-0,01	Trung vị: 0,1 95%CI: 0,06-0,28	

Nhận xét:

- Sự khác biệt về điểm GALAD giữa nhóm HCC với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Sự khác biệt về chỉ số PROBILITY giữa nhóm HCC với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.18. Sự thay đổi giá trị của mô hình GALAD trước và sau điều trị HCC

Mô hình	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$), trung vị	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$), trung vị	p
GALAD (n=70)	4,19 ± 4,27 3,57 Giá trị nhỏ nhất: -6,4 Giá trị lớn nhất: 12,5	2,92±4,16 2,79 Giá trị nhỏ nhất: -4,3 Giá trị lớn nhất: 10,9	< 0,05
Probability (n=70)	0,81±0,29 0,98 Giá trị nhỏ nhất: 0,0016 Giá trị lớn nhất: 1,0	0,68±0,38 0,93 Giá trị nhỏ nhất: 0,012 Giá trị lớn nhất: 1,0	< 0,05

Nhận xét: Sự thay đổi mô hình GALAD và chỉ số dự đoán trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Sự thay đổi giá trị GALAD theo các phương pháp điều trị

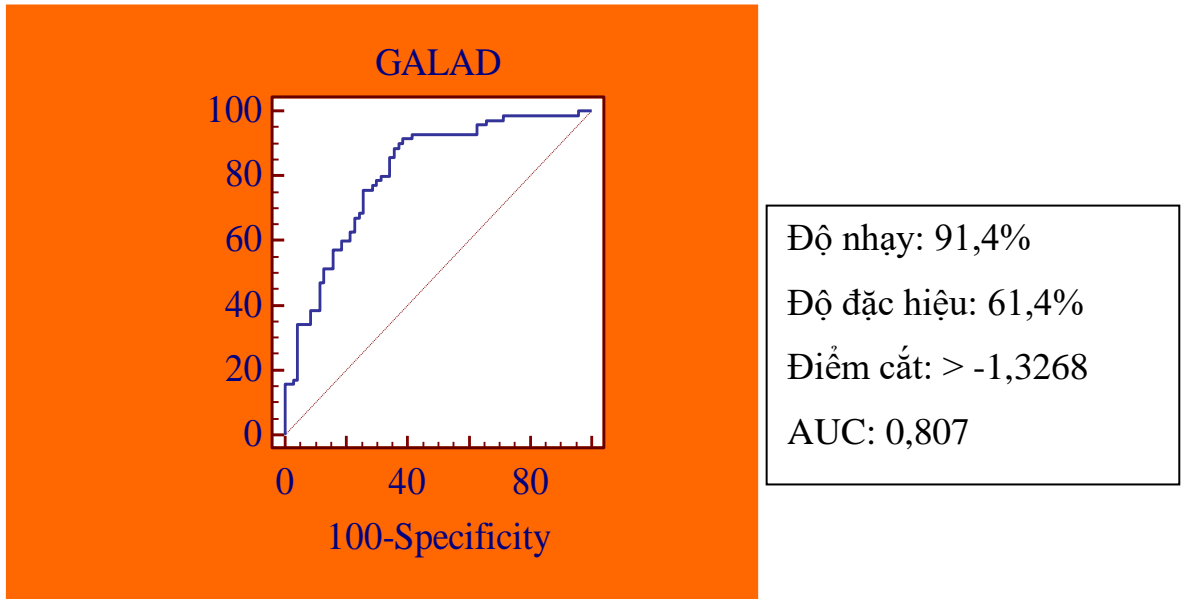
Phương Pháp Điều trị	GALAD		
	Trước điều Trị $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị $\bar{X} \pm SD$	p
TOCE (n=15)	4,707 ± 3,67	4,36 ± 4,26	> 0,05
RFA (n=29)	3,862 ± 4,641	2,708 ± 4,695	> 0,05
Cắt gan (n=26)	4,022 ± 4,452	2,047 ± 3,443	< 0,05

Nhận xét: Phương pháp điều trị cắt gan có chỉ số GALAD sau điều trị giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.20. Sự thay đổi giá trị chỉ số PROBILITY theo các phương pháp điều trị

Phương Pháp Điều trị	Probility		
	Trước điều Trị $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị $\bar{X} \pm SD$	p
TOCE (n=15)	0,884 ± 0,164	0,792 ± 0,35	> 0,05
RFA (n=29)	0,761 ± 0,351	0,62 ± 0,437	< 0,05
Cắt gan (n=26)	0,815 ± 0,308	0,67 ± 0,334	> 0,05

Nhận xét: Chỉ số dự đoán Probility theo phương pháp RFA sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của GALAD trong chẩn đoán HCC

Nhận xét: Với điểm cắt GALAD > -1,3268: độ nhạy của thuật toán GALAD trong chẩn đoán HCC là 91,4 %; độ đặc hiệu 61,4% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,807.

Bảng 3.21. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC khi kết hợp các chỉ điểm

Xét nghiệm	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
AFP (ng/mL)	> 19,8	78,6	62,3
AFP-L3 (%)	> 9,8	72,9	75,7
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	> 38	82,9	78,6
GALAD	> -1,3268	91,4	61,4
AFP + DCP(PIVKA-II)		92,9	61,4
AFP + AFP-L3		90,0	60,0
DCP + AFP-L3		90,0	71,4
AFP+DCP(PIVKAII)+AFP-L3		95,7	60,0

Nhận xét:

- Độ nhạy của thuật toán GALAD cao hơn nhiều so với các chỉ điểm khác (91,4%), nhưng độ đặc hiệu thấp hơn 61,4% so với 78,6% khi so sánh với DCP(PIVKA-II) và 75,7% của AFP-L3.

- Độ nhạy chẩn đoán HCC khi kết hợp AFP + DCP(PIVKAII) + AFP-L3 là cao nhất (95,7%).

3.4. MỐI LIÊN QUAN CỦA AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) HUYẾT THANH VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG KHÁC

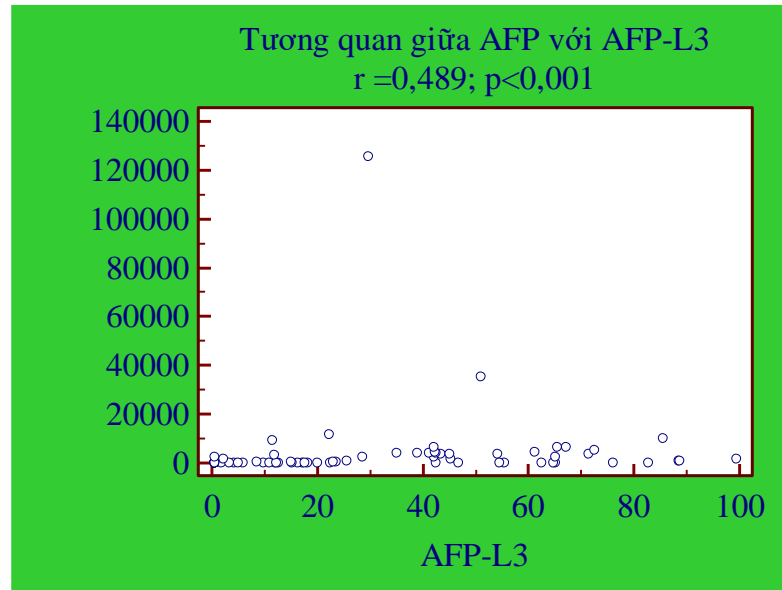
3.4.1. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA-II huyết thanh ở nhóm HCC

3.4.1.1. Liên quan giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ở nhóm HCC trước điều trị

Bảng 3.22. Liên quan giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ở nhóm HCC trước điều trị

AFP-L3(%) AFP (ng/mL)	≤ 10		> 10		$\bar{X} \pm SD,$ Trung vị
	n	%	n	%	
≤ 20	7	46,7	8	53,3	10,3±7,1 8,2
> 20	12	21,8	43	78,2	5058,9±17362,7 801,3
P	< 0,001				

Nhận xét: Nồng độ trung bình của AFP ≤ 20ng/mL thấp hơn nồng độ trung bình AFP >20 ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ AFP và phần trăm của AFP-L3

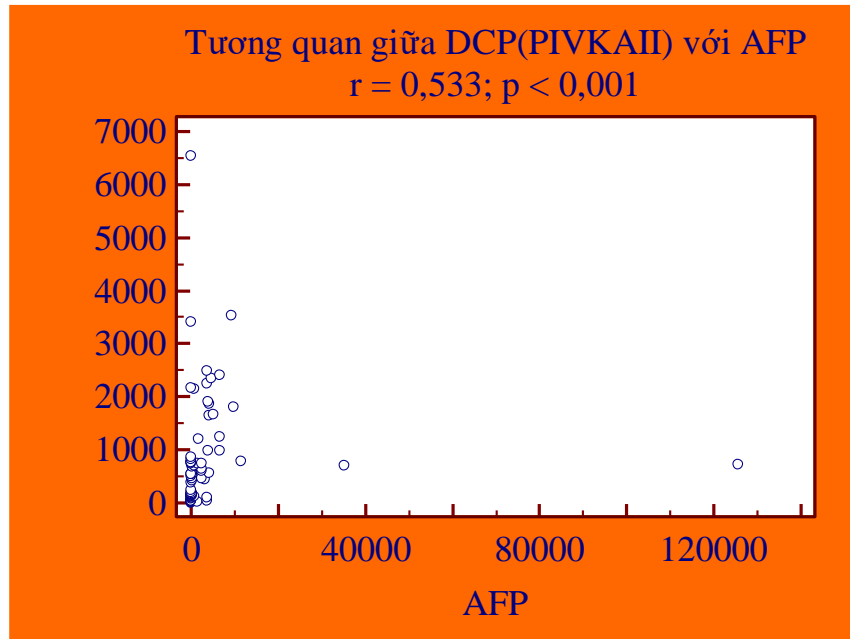
Nhận xét: Có sự tương quan mức độ trung bình giữa nồng độ AFP huyết thanh và phần trăm trung bình AFP-L3 trước điều trị với ($r = 0,489; p < 0,001$).

3.4.1.2. Liên quan giữa nồng độ AFP với DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị

Bảng 3.23. Liên quan giữa nồng độ AFP với DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị

AFP \ DCP(PIVKA-II)	≤ 20 ng/mL		> 20 ng/mL		$\bar{X} \pm SD,$ Trung vị
	n	%	n	%	
≤ 40 mAU/mL	5	41,7	7	58,3	22,4±10,6 21,7
> 40 mAU/mL	10	17,2	48	82,8	998,9±1123,8 688
p	< 0,001				

Nhận xét: Sự khác biệt về nồng độ trung bình của nhóm DCP(PIVKA-II) ≤ 40mAU/mL với nhóm DCP(PIVKA-II) >40mAU/mL có nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ AFP và DCP(PIVKA-II) trước điều trị
Nhận xét: Có sự tương quan về nồng độ giữa AFP và DCP(PIVKA-II) trước điều trị với $r = 0,533$ và $p < 0,001$.

3.4.1.3. Liên quan giữa phần trăm AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC trước điều trị

Bảng 3.24. Liên quan giữa phần trăm AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC trước điều trị

DCP(PIVKA-II) \ AFP-L3	≤ 40 mAU/mL		> 40 mAU/mL		$\bar{X} \pm SD,$ Trung vị
	n	%	n	%	
$\leq 10\%$	7	36,8	12	63,2	$2,45 \pm 2,95$ 0,5
$> 10\%$	5	9,8	46	90,2	$43,2 \pm 24,5$ 42,3
p	$< 0,001$				

Nhận xét: Trung vị của nhóm bệnh nhân với AFP-L3 $\leq 10\%$ và nhóm AFP-L3 $> 10\%$ khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.25. Mối tương quan giữa nồng độ của Albumin, AST, ALT, AFP, AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) trước điều trị

Mối tương quan		Albumin	AST	ALT	AFP	AFP-L3
DCP (PIVKA-II)	r	-0,081	0,042	-0,043	0,553	0,229
	p	0,506	0,727	0,723	0,001	0,057

Nhận xét: Trước điều trị không có sự tương quan giữa PIVKA-II với AST, ALT và Albumin

Bảng 3.26. Mối tương quan giữa nồng độ của Albumin, AST, ALT, AFP, AFP-L3 với DCP(PIVKA-II) sau điều trị

Mối tương quan		Bilirubin	Albumin	AST	ALT	AFP	AFP-L3
DCP (PIVKA -II)	r	0,178	-0,178	0,368	0,16	0,592	0,466
	p	0,14	0,141	0,002	0,185	0,001	0,001

Nhận xét: Sau điều trị có sự tương quan thuận, mức độ trung bình giữa PIVKA-II với AST, AFP và AFP-L3.

3.4.2. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước, số lượng u

3.4.2.1 Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước u

Bảng 3.27. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước u

Kích thước u	< 5 cm		5 - 10 cm		>10 cm		p
	n	%	n	%	n	%	
Chỉ điểm							
AFP <20 ng/mL	10	27,8	5	20	1	11,1	
AFP ≥20 ng/mL	26	72,2	20	80	8	88,9	
$\bar{X} \pm SD,$	1501,9 ± 2442		2695,6 ± 7003,9		17437 ± 40775		>0,05
Trung vị	105,4		261,2		3814,1		

AFP-L3 \leq 10%	11	30,6	8	32	0	0	
AFP-L3 $>$ 10%	25	69,4	17	68	9	100	
$\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	30,4 \pm 27,44 19,1		30,2 \pm 27,9 22,5		44,6 \pm 28,7 38,9		$> 0,05$
DCP(PIVKAII) \leq 40 mAU/mL	6	16,7	6	24,0	0	0	
DCP(PIVKAII) $>$ 40 mAU/mL	30	83,4	19	76,0	9	100	
$\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	721,9 \pm 958,7 225,5		863,9 \pm 1368,4 505,2		1179,8 \pm 592,3 792		$< 0,05$

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình AFP ở nhóm khối u có kích thước < 5 cm thấp hơn nhóm 5-10 cm, và thấp hơn nhóm $u > 10$ cm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Phần trăm trung bình AFP-L3 ở nhóm khối u có kích thước > 10 cm cao hơn nhóm có khối u 5 - 10 cm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u có kích thước 5-10 cm thấp hơn nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u > 10 cm; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

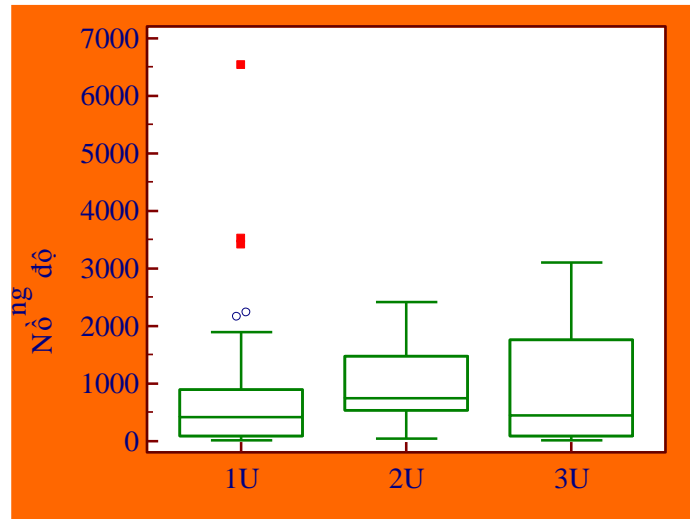
3.4.2.2 Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước điều trị với số lượng khối u

Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ trung bình AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước điều trị với số lượng khối u

Số lượng khối u	AFP (ng/mL) $\bar{X} \pm SD$	AFP-L3(%) $\bar{X} \pm SD$	DCP(PIVKA-II) $\bar{X} \pm SD$
1 khối u (n = 53)	2339,4 ± 5348,3 Trung vị: 124,4 (95%CI:47,6-880,6)	29,5 ± 27,4 Trung vị: 22,2 (95%CI:11,7-41,2)	771,2 ± 1160,2 Trung vị: 412 (95%CI: 158,4-573,2)
2 khối u (n=9)	15679,9 ± 41307,3 Trung vị: 711,6 (95%CI: 23,6-6524,9)	38,8 ± 30,9 Trung vị: 25,6 (95%CI:15,4-66,9)	987,05 ± 821,1 Trung vị: 741 (95%CI:200-2028)
3 khối u (n = 8)	1661,1 ± 1852,1 Trung vị: 1264 (95%CI: 19,4-3791,8)	42 ± 26,8 Trung vị: 50,5 (95%CI:0,5-65,1)	1056 ± 866,7 Trung vị: 754,7 (95%CI: 435,2-2371)
p	> 0,05		

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình của AFP ở nhóm 1 khối u thấp hơn nhóm 2 khối u
- Phần trăm trung bình của AFP-L3 giữa 1 khối u thấp hơn phần trăm trung bình AFP-L3 2 khối u và thấp hơn phần trăm trung bình 3 khối u, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở 1 khối u thấp hơn 2 khối u và cũng thấp hơn 3 khối u ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.11. Nồng độ trung bình, tứ phân vị của DCP(PIVKA-II) về số lượng khối u

3.4.3. Liên quan giữa nồng độ AFP-L3, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST, ALT ở nhóm HCC trước và sau điều trị

3.4.3.1. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST ở nhóm HCC trước điều trị

Bảng 3.29. Liên quan giữa AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST ở nhóm HCC trước điều trị

XÉT NGHIỆM	AST ≤ 41 U/L		AST > 41 U/L		p
	n	%	n	%	
AFP < 20 ng/mL	8	42,1	7	13,7	< 0,05
AFP ≥ 20 ng/mL	11	57,9	44	82,3	
AFP-L3 ≤ 10%	8	42,1	11	21,6	< 0,001
AFP-L3 > 10%	11	57,9	40	78,4	
DCP(PIVKAI) ≤ 40 mAU/mL	4	21,1	8	15,7	< 0,001
DCP(PIVKAI) > 40 mAU/mL	15	78,9	43	84,3	

Nhận xét:

- Sự khác biệt về trung bình phần trăm AFP-L3 của nhóm HCC có AST >41 U/L với nhóm AST ≤ 41 U/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

- Sự khác biệt về nồng độ AFP của nhóm HCC có AST >41 U/L với nhóm AST ≤ 41 U/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Với AST >41 U/L hay AST ≤ 41 U/L, sự khác biệt giữa DCP(PIVKA-II) ≤40 mAU/mL và DCP(PIVKA-II) >40 mAU/mL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.4.3.2 Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với AST ở nhóm HCC sau điều trị

Bảng 3.30. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) với AST ở nhóm HCC sau điều trị

XÉT NGHIỆM	AST ≤ 41 U/L		AST > 41 U/L		p
	n	%	n	%	
AFP < 20 ng/mL	13	50	7	15,9	< 0,05
AFP ≥ 20 ng/mL	13	50	37	84,1	
AFP-L3 ≤ 10 %	17	65,4	13	29,5	< 0,05
AFP-L3 > 10 %	9	34,6	31	70,5	
DCP(PIVKAII) ≤ 40 mAU/mL	10	38,5	9	20,5	< 0,01
DCP(PIVKAII) > 40 mAU/mL	16	61,5	35	79,5	

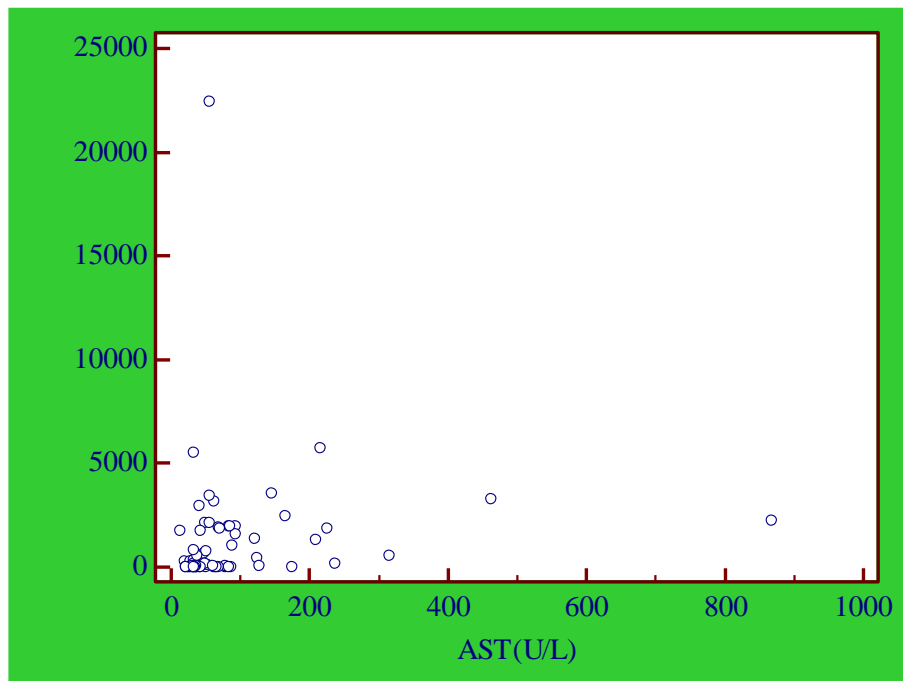
Nhận xét:

- Sự khác biệt về nồng độ của nhóm HCC có AST >41 U/L với nhóm AST ≤ 41 U/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Sự khác biệt về nồng độ của nhóm HCC có AST >41 U/L với nhóm AST ≤ 41 U/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

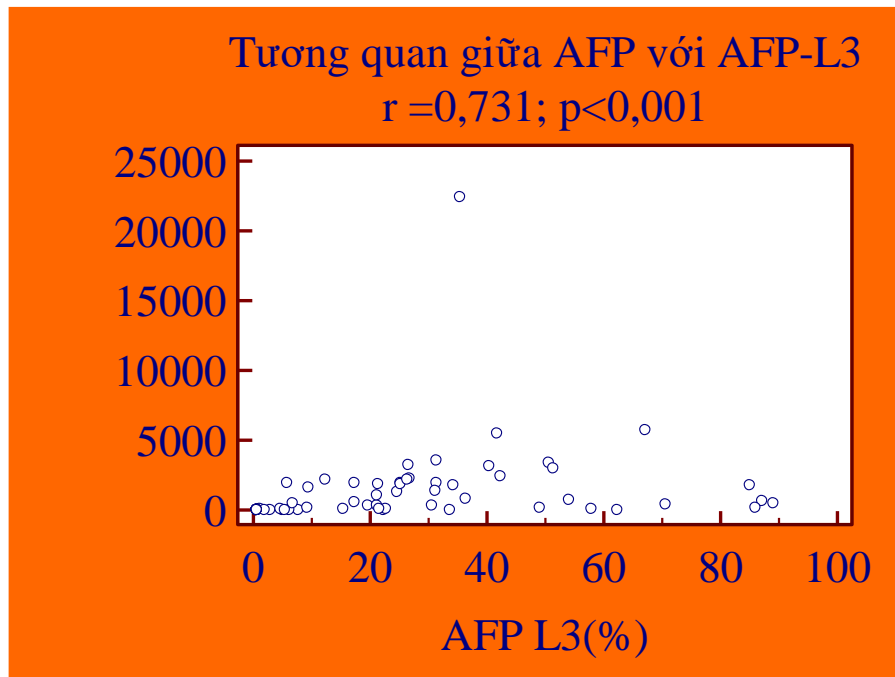
- Với AST ≤ 41 U/L, sự khác biệt giữa DCP(PIVKA-II) ≤ 40 mAU/mL và DCP(PIVKA-II) >40 mAU/mL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

- Với AST > 41 U/L, sự khác biệt giữa DCP(PIVKA-II) ≤ 40 mAU/mL và DCP(PIVKA-II) >40 mAU/mL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



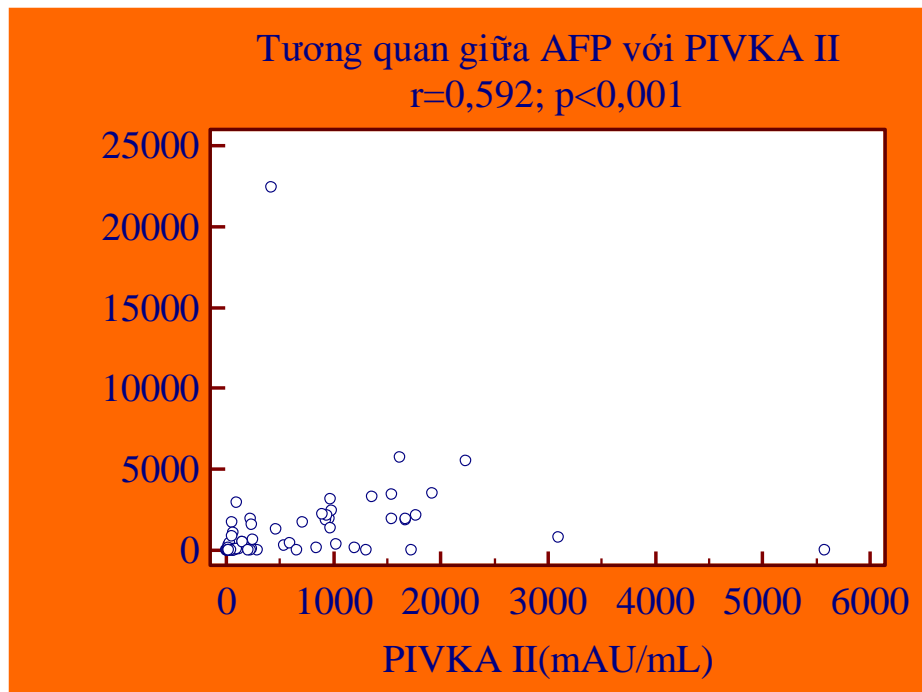
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ AFP và AST sau điều trị

Nhận xét: Có sự tương quan thuận trung bình giữa nồng độ AFP với AST ở nhóm HCC sau điều trị ($r = 0,436$; $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa AFP với AFP-L3 sau điều trị

Nhận xét: Có sự tương quan thuận trung bình giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ở nhóm HCC sau điều trị ($r = 0,731; p < 0,001$).



Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa AFP với PIVKA-II sau điều trị

Nhận xét: Có sự tương quan thuận trung bình giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ở nhóm HCC sau điều trị ($r = 0,592; p < 0,001$).

3.5. NỒNG ĐỘ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) HUYẾT THANH VỚI CÁC CHỈ SỐ HÓA SINH TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ HCC

3.5.1. Nồng độ các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước và sau điều trị

Bảng 3.31. Nồng độ trung bình các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước và sau điều trị một tháng

Xét nghiệm	Trước điều trị HCC		Sau điều trị HCC		p
	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	
Albumin (g/L)	35±5,4	35,5(95%CI:35-37)	35±6,1	35,5(95%CI:34,3-36)	>0,05
Protein (g/L)	73,5±6,4	74(95%CI:72-74,6)	75,6±9,11	76,5(95%CI:74-79,6)	
AST (U/L)	82,3±85,5	60,5(95%CI:49,3-70,3)	88±120,7	51(95%CI:42-64)	
ALT (U/L)	78,8±112,5	48(95%CI:39-61,3)	74,5±127,8	43(95%CI:34,3-51)	
Ure (mmol/L)	4,9±1,4	4,7(95%CI:4,4-5,1)	5,0±2,4	4,4(95%CI:4,3-4,8)	
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	82,1±23,1	81,5(95%CI:74-86)	82,86±32,8	76(95%CI:74-82)	
GGT (U/L)	93,1± 100,8	54(95%CI:43,6-70)	100,6±131,6	60,75(95%CI:54-74,6)	
NH3 ($\mu\text{mol/L}$)	75,8±19,2	74,4(95%CI:69-81,5)	75,7±42,1	66,5(95%CI:58,6-79)	

Nhận xét: Nồng độ trung bình các xét nghiệm Albumin, Protein, AST, ALT, Ure, Creatinin, GGT ở nhóm HCC ở trước và sau điều trị một tháng có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh ở nhóm HCC sau điều trị

Bảng 3.32. Nồng độ trung bình các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC sau điều trị một tháng

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị 95%CI,	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
AFP (ng/mL)	1222,4 ±2881,9	168,5 (95%CI:37-614,9)	1,8	22412
AFP-L3 (%)	23,4±24,5	20,3 (95%CI: 7,06-25,1)	0,5	89,1
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	620,6±910,3	213,5 (95%CI: 71,3-513,3)	5	5583

Nhận xét: Nồng độ trung bình của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC sau điều trị một tháng cao hơn giá trị tham chiếu

3.5.3. Nồng độ các chỉ số về chức năng đông máu và tế bào máu ở nhóm HCC trước và sau điều trị

Bảng 3.33. Nồng độ trung bình các chỉ số chức năng đông máu và tế bào máu ở nhóm HCC trước và sau điều trị một tháng

Xét nghiệm	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị, 95%CI	
PT	14,39±2,18	14,1(95%CI: 13,7-14,7)	14,02±1,71	14(95%CI: 13,4-14,5)	>0,05
PT%	82,87±16,69	83(95%CI: 79-86,6)	82,55±12,82	83(95%CI: 81-86)	
INR	1,17±0,18	1,12(95%CI: 1,07-1,2)	1,19±0,25	1,12(95%CI: I:1,1-1,2)	

RBC	4,25±0,64	4,2(95%CI:4-4,3)	4,21±0,64	4,2(95%CI: 4,05-4,4)
HB	12,98 ±1,67	13,2(95%CI: 12,3-14,4)	12,7±1,99	13(95%CI: 12,6-13,4)
HCT	39,08±4,98	38,9(95%CI: 38,1-40,1)	38,05±6,59	37,9(95%CI: 36,3-40,3)
WBC	2,28±2,77	6,8(95%CI: 6,2-7,4)	7,98±4,57	6,66(95%CI: 5,8-7,5)
PLT	194,07±90,5	173(95%CI: 158,6-190,7)	198,7±83,45	184(95%CI: 157-200,3)

Nhận xét: Nồng độ trung bình các xét nghiệm PT, RBC, WBC, HB, HCT PLT ở nhóm HCC trước và sau điều trị một tháng có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.5.4. Sự biến đổi nồng độ các chỉ điểm AFP, AFPL-3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị

Bảng 3.34. Sự biến đổi nồng độ các chỉ điểm AFP, AFPL-3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị một tháng

Xét nghiệm	Trước điều trị ($\bar{x} \pm SD$)	Sau điều trị ($\bar{x} \pm SD$)	p
AFP (ng/mL)	3977,1 ± 15501	1222,4 ± 2881,9	0,006
AFP-L3 (%)	32,16±27,8	23,43±24,5	0,0015
DCP(PIVKA-II) (mAU/mL)	831,5±1086,6	620,6±910,3	0,0499

Nhận xét: Sự biến đổi nồng độ trước và sau điều trị một tháng đối với các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.35. Sự thay đổi nồng độ trước và sau điều trị có tăng nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II)

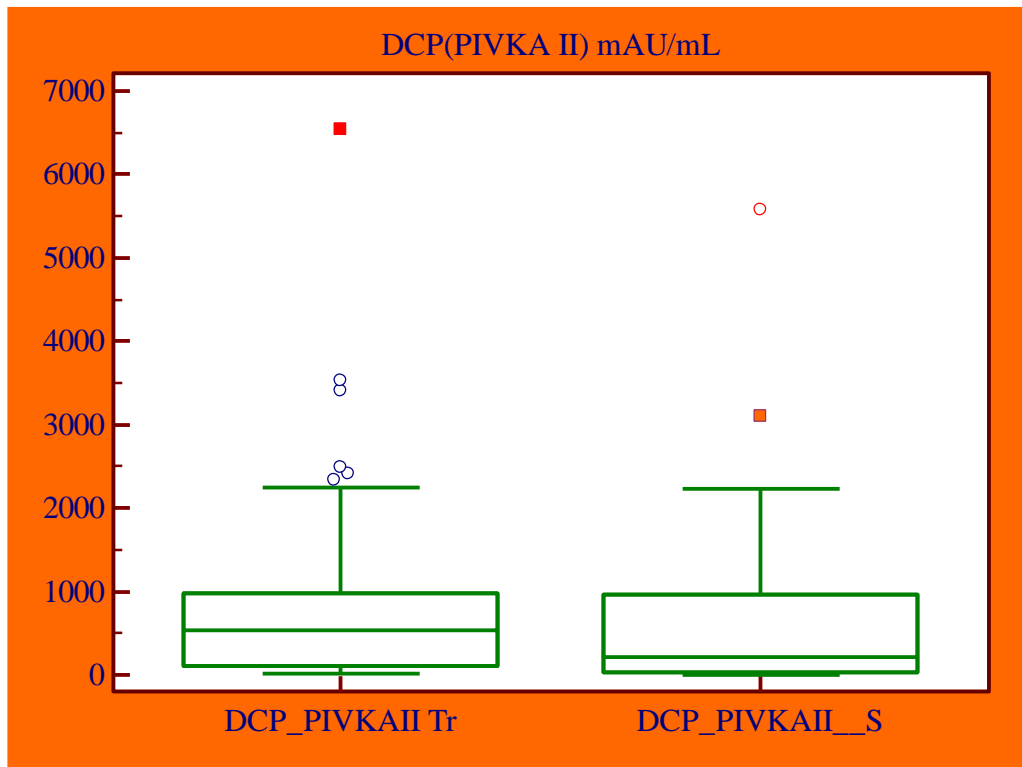
Chỉ điểm	n	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị $\bar{X} \pm SD$	p
AFP (ng/mL)	55	5058,9 ±17362,7	1468,7±3193,7	0,118
AFP-L3 (%)	51	43,2±24,6	29,4±24,5	0,001
DCP(PIVKA-II) mAU/mL	58	998,9±1123,8	612,2 ± 702,8	0,026

Nhận xét: Sự giảm nồng độ các chỉ điểm trước và sau điều trị ở chỉ điểm AFP-L3 và DCP(PIVKA II) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

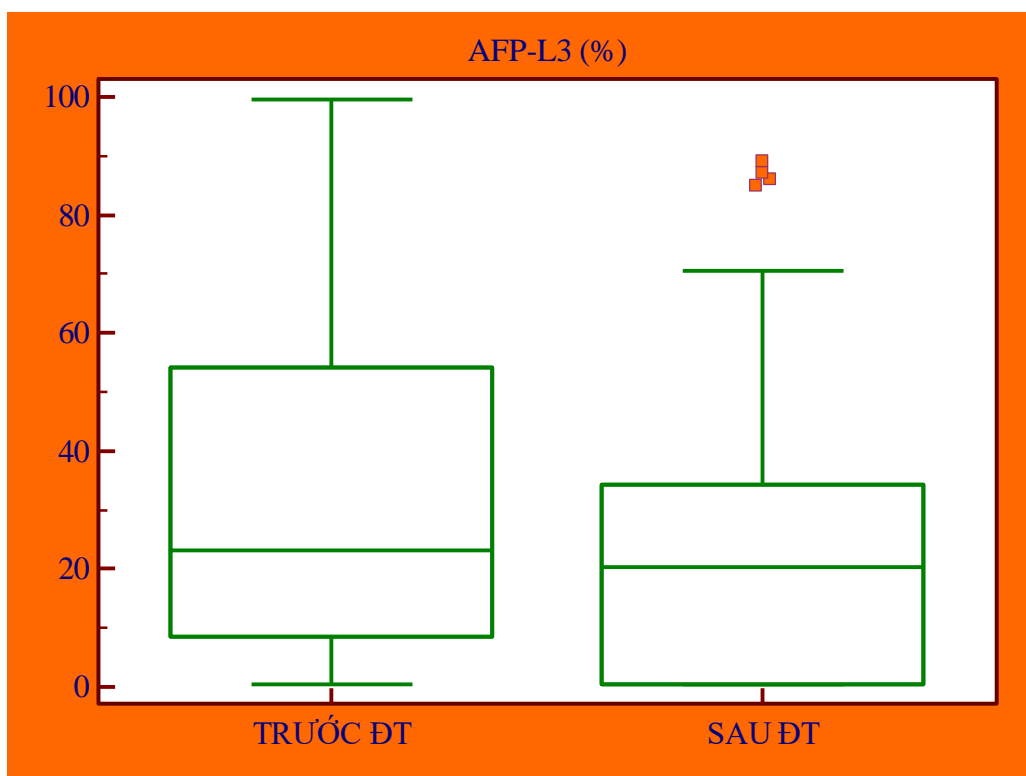
Bảng 3.36. Số lượng các trường hợp bệnh nhân tăng, giảm nồng độ sau điều trị HCC

Chỉ điểm u	Giảm nồng độ sau điều trị (trường hợp)	Tăng nồng độ sau điều trị (trường hợp)	p
AFP (>20ng/mL, n = 55)	45	10	< 0,001
AFP-L3 (>10%, n = 51)	42	9	
DCP(PIVKA II) (>40mAU/mL, n = 58)	43	15	

Nhận xét: Sự khác biệt về số trường hợp có tăng giảm nồng độ sau điều trị HCC có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.15. Sự biến đổi nồng độ DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị



Biểu đồ 3.16. Sự thay đổi phần trăm AFP-L3 trước và sau điều trị

3.5.5. Nồng độ các chỉ điểm trước và sau điều trị của ba phương pháp

Bảng 3.37. Nồng độ trung bình các chỉ điểm trước và sau theo ba phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Xét nghiệm	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	Sau điều trị $\bar{X} \pm SD,$ Trung vị	p
RFA (n = 29)	AFP (ng/mL)	1459,7±2490 182,1	878,3±1380,7 151,2	0,205
	AFP-L3 (%)	28,8±28,7 17,2	17,7±21,4 7,6	0,014
	DCP (PIVKAI)	665,2±758,9 412	674,6±1143,8 154	0,187
TOCE (n = 16)	AFP (ng/mL)	3920,6±8659,1 518,2	2708,7±5452,3 1582,5	0,175
	AFP-L3 (%)	33,2±27,1 35,3	23,9±20,1 24,8	0,083
	DCP (PIVKAI)	632,7±688,7 500	885±840,7 933	0,463
Cắt gan (n = 25)	AFP (ng/mL)	6933,3±24898,8 71,4	670,3±1068,3 73,8	0,002
	AFP-L3 (%)	35,2±27,8 35,1	29,6±29,3 22,6	0,177
	DCP (PIVKA-II)	1163,2±1499,2 717	388,9±555,1 120	0,008

Nhận xét:

- Điều trị HCC bằng phương pháp RFA:
 - + Sự khác biệt về thành phần phần trăm của AFP-L3 trước và sau điều trị RFA có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
 - + Nồng độ AFP và DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị có khác biệt tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Điều trị HCC bằng phương pháp cắt gan:

+ Sự biến đổi nồng độ trước và sau điều trị của 2 chỉ điểm AFP, DCP(PIVKA-II) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Điều trị HCC bằng phương pháp TOCE:

+ Nồng độ AFP và thành phần phần trăm AFP-L3 sau điều trị 1 tháng có giảm so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

+ Thành phần phần trăm AFP-L3 sau điều trị thấp hơn trước điều trị, tuy nhiên sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.38. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm AFP trước và sau điều trị HCC

		Sau điều trị			
AFP		< 20 (ng/mL)	20-400 (ng/mL)	>400 (ng/mL)	Tổng
Trước điều trị	< 20 (ng/mL)	11(73,3%)	1(6,7%)	3(20%)	15
	20-400 (ng/mL)	8(32%)	14(56%)	3(12%)	25
	>400 (ng/mL)	1(3,3%)	4(13,4%)	25(83,3%)	30
	Tổng, tỉ lệ %	20(28,6%)	19(27,1%)	31(44,3%)	70
	P	$< 0,01$			

Nhận xét: Sau điều trị có 20 bệnh nhân có nồng độ AFP < 20ng/mL trong đó 11 bệnh nhân có nồng độ AFP < 20ng/mL, 8 bệnh nhân có nồng độ AFP 20-400ng/mL và 1 bệnh nhân trong nhóm AFP > 400ng/mL trở về nồng độ dưới 20 ng/mL.

Bảng 3.39. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm AFP-L3 trước và sau điều trị HCC

	Sau điều trị				
	AFP-L3	< 10(%)	10-50(%)	>50(%)	Tổng
Trước điều trị	< 10(%)	16(84,2%)	2(10,5%)	1(5,3%)	19
	10-50(%)	11(34,4%)	17(53,1%)	4(12,5%)	32
	>50(%)	3(15,8%)	10(52,6%)	6 (31,6%)	19
	Tổng, tỉ lệ %	30(42,9%)	29(41,4%)	11(15,7%)	70
	P	< 0,05			

Nhận xét:

- Sau điều trị có tổng cộng 30 bệnh nhân có AFP-L3 < 10% chiếm tỉ lệ 42,9% so với trước điều trị thì chỉ có 19 bệnh nhân AFP-L3 < 10% và 29 bệnh nhân có AFP-L3 10-50% chiếm tỉ lệ 41,4% và 11 bệnh nhân có nồng độ AFP-L3 > 50% chiếm tỉ lệ 15,7%.

Bảng 3.40. Số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ của chỉ điểm DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị HCC

		Sau điều trị			
Trước điều trị	PIVKA-II mAU/mL	< 40	40-400	>400	Tổng
	< 40	7(58,3%)	3(25,0%)	2(16,7%)	12
	40-400	7(41,2%)	6(35,3%)	4(23,5%)	17
	>400	5(12,2%)	13(31,7%)	23(56,1%)	41
	Tổng	19(27,1%)	22(31,4%)	29(41,5%)	70
p	< 0,01				

Nhận xét: Sau điều trị có 19 bệnh nhân có nồng độ DCP(PIVKA-II) < 40 mAU/mL, cao hơn trước điều trị (12 bệnh nhân), có 7 bệnh nhân có nồng độ từ 40-400mAU/mL và 5 bệnh nhân có nồng độ >400mAU/mL về < 40 mAU/mL.

Bảng 3.41. Nồng độ trung bình chỉ số GALAD với kích thước u trước điều trị

Kích thước khối u	n	GALAD $\bar{X} \pm SD$, Giá trị nhỏ nhất, Giá trị lớn nhất	p
< 5cm	36	3,42 ± 4,21 Nhỏ nhất: -5,33; Lớn nhất: 10,74	< 0,05
5-10cm	30	4,46 ± 4,14 Nhỏ nhất: -6,43; Lớn nhất: 10,8	
>10cm	4	9,19 ± 2,37 Nhỏ nhất: 7,45; Lớn nhất: 12,52	

Nhận xét: Trung bình chỉ số GALAD với kích thước u giữa các nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

3.5.6. So sánh biên độ giảm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau ở các phương pháp điều trị

Bảng 3.42. Biên độ giảm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trước và sau điều trị HCC trong các phương pháp

Chỉ điểm	Đặc điểm	Số lượng (n)	Biên độ giảm	p
AFP (ng/mL)	Giảm sau điều trị	53	35,47	< 0,001
	Tăng sau điều trị	17	35,59	
DCP (PIVKAII) mAU/mL	Giảm sau điều trị	45	35,56	< 0,05
	Tăng sau điều trị	25	35,40	
AFP-L3 (%)	Giảm sau điều trị	46	32,61	< 0,001
	Tăng sau điều trị	16	28,31	
	Không thay đổi	8		

Nhận xét:

- Sau điều trị nồng độ AFP giảm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$; biên độ giảm trung bình là 35,47 (ng/mL).

- Sau điều trị nồng độ DCP(PIVKA-II) giảm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$; biên độ giảm trung bình là 35,56 mAU/mL.

- Sau điều trị phần trăm AFP-L3 giảm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$; biên độ giảm trung bình là 32,61%.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Phân bố theo tuổi, giới và lý do vào viện

Ung thư biểu mô tế bào gan có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng tỷ lệ càng tăng dần khi độ tuổi càng cao. Ở nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 70 bệnh nhân ung thư gan, nhóm tuổi bị ung thư gan chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm 56-70 tuổi, chiếm tỉ lệ 42,9%; tiếp theo nhóm có độ tuổi 41-55 tuổi, chiếm tỷ lệ 35,7%; tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân HCC $58,2 \pm 10,7$ tuổi, bệnh nhân nhỏ nhất 34 tuổi, bệnh nhân lớn nhất 78 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự như một số nghiên cứu của các tác giả trong nước và nước ngoài. Bệnh nhân có lứa tuổi khá đa dạng với những bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân có độ tuổi khá trẻ chỉ từ 34 tuổi. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý năm 2013 trên 65 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh, nhóm bệnh nhân ung thư gan có độ tuổi từ 56-70 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất 46,2%; nhóm bệnh nhân có độ tuổi từ 40-55 và nhóm trên 70 tuổi có tỉ lệ thấp hơn, tương ứng chiếm tỉ lệ 27,7% và 26,1% [136]. Theo nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ năm 2015 trên 105 bệnh nhân HCC; nhóm tuổi từ 51-70 có 58 trường hợp chiếm tỷ lệ cao nhất 55,2%; tiếp đến nhóm có độ tuổi từ 31-50 tuổi có 30 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 28,6%, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu: $56,4 \pm 11,7$ tuổi [67]. Theo nghiên cứu của Đào Việt Hằng (2016), nhóm tuổi 51-60 và 61-70 chiếm tỉ lệ cao nhất (33,8% và 34,6%) [116]. Trong nhóm 70 bệnh nhân viêm gan B, C mạn hoặc xơ gan ở bảng 3.1 tuổi trung bình: $54,7 \pm 15,4$ tuổi; tuổi nhỏ nhất 19 tuổi, tuổi lớn nhất là 87 tuổi. Nhóm tuổi 56-70 có 21 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ cao nhất 30%, kế tiếp là nhóm có độ tuổi từ 41-55 tuổi có 20 bệnh nhân chiếm tỉ lệ

28,6%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình giữa nhóm HCC với nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan ($p > 0,05$). Ở nhóm 70 bệnh nhân là người bình thường khỏe mạnh có tuổi trung bình: $43,9 \pm 13,5$ tuổi; tuổi thấp nhất 20 tuổi, tuổi lớn nhất là 67 tuổi. Trong đó nhóm tuổi 56-70 chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9%), có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân HCC với nhóm người bình thường độ tuổi từ 56-70 tuổi. Theo nghiên cứu của Toyoda H., và cộng sự cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, khi tác giả nghiên cứu trên 667 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu $67,2 \pm 8,7$ tuổi [137]. Ngoài ra theo nghiên cứu của Amoros R., và cộng sự thì tuổi trung bình 68,1 tuổi [138]. Nghiên cứu của Đậu Quang Liêu trên 45 bệnh nhân ung thư gan, nhóm tuổi mắc ung thư gan có tỉ lệ chiếm cao nhất từ 51-70 tuổi chiếm tỉ lệ 60% [139]. Qua các nghiên cứu trên cho chúng ta thấy bệnh nhân ung thư gan thường có xu hướng tăng dần theo độ tuổi và đôi khi xảy ra ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Vì vậy việc thăm khám, kiểm tra sức định kỳ bằng các phương tiện đơn giản như siêu âm, thực hiện các chỉ điểm khối u AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II), HBsAg, anti HCV để sàng lọc ở những bệnh nhân trẻ tuổi giúp phát hiện sớm ung thư gan là rất cần thiết [140].

Phân bố về giới của nhóm bệnh nhân HCC trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó nam giới có 58 trường hợp, chiếm tỷ lệ 82,9%; nữ giới có 12 trường hợp, chiếm tỷ lệ 17,1%. Ở nhóm người bình thường có 52 trường hợp là nam, chiếm tỉ lệ 74,3%; nữ chiếm 25,7%. Ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan; nam giới có 62 trường hợp chiếm tỷ lệ 88,6%; nữ giới có 8 trường hợp chiếm tỉ lệ 11,4%, sự khác biệt về giới ở nhóm ung thư gan với nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân viêm gan mạn hoặc xơ gan không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nhóm ung thư gan tỷ lệ nam:nữ là gần 5:1 và nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan; tỉ lệ nam:nữ là 7:1, sự khác biệt về giới ở bệnh

nam bị ung thư gan và viêm gan mạn hoặc xơ gan so với nữ giới rất cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo nghiên cứu của Đậu Quang Liêu trên 45 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, nam giới có đến 41 trường hợp, chiếm tỉ lệ 91,11%; nữ giới có 4 trường hợp chiếm tỉ lệ 8,89% [139]. Nghiên cứu của Đào Việt Hằng trên 130 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có đến 107 nam, 23 nữ, chiếm tỉ lệ 82,3%; 18,7%. Theo nghiên cứu của Toyoda H., cộng sự và một số tác giả khác cũng cho kết quả tương tự, nam giới cao gấp 3 lần nữ giới, nam giới chiếm tỷ lệ 74,9%; nữ giới chiếm tỷ lệ 25,1% [137],[138]. Nguyên nhân nam giới bị ung thư gan chiếm tỷ lệ cao này có thể do tiếp xúc với nhiều yếu tố nguy cơ hơn nữ giới, như việc sử dụng nhiều rượu bia ở nam của người dân Việt Nam nhiều. Theo nghiên cứu của Lưu Bích Ngọc và cộng sự (2012) về tiêu dùng rượu bia Việt Nam trên 5200 người ở 12 tỉnh thành từ Hà Nội đến Bến Tre, kết quả nghiên cứu cho thấy trong số 5.200 người có gần 60% đã từng sử dụng rượu bia. Tỷ lệ này ở nhóm nam giới là 86,8%; ở nhóm nữ giới chiếm tỷ lệ 31,6%. Tỷ lệ nam giới đã từng sử dụng rượu bia gấp hơn 2,5 lần ở nữ giới. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Hiền Vương và cộng sự (2013), khi nghiên cứu về sử dụng rượu tại 3 tỉnh của Việt Nam kết quả cho thấy lượng tiêu thụ rượu bia trung bình trong một năm là 12,44 lít cồn nguyên chất, trong đó nam giới tiêu thụ với mức 13,44 lít; nữ giới tiêu thụ 2,38 lít. Qua các nghiên cứu, việc sử dụng rượu bia ở nam nhiều gấp nhiều lần so với nữ giới và mức độ sử dụng là cao hơn so với một số nước trong khu vực. Nhiều tác giả chỉ ra rằng mức độ sử dụng rượu bia là yếu tố nguy cơ dễ dẫn đến gan nhiễm mỡ, viêm gan rượu, xơ gan và ung thư gan. Hơn nữa nam giới có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B, viêm gan C cao hơn, hút thuốc lá nhiều hơn, hay chỉ số BMI ở nam cao hơn nữ, dự trữ sắt ở nam nhiều hơn ở nữ, từ những yếu tố trên sẽ làm tăng nguy cơ bị ung thư gan nên có sự khác biệt giữa nam giới và nữ giới [141],[142],[143].

Theo nhiều nghiên cứu trong nước và của nước ngoài, bệnh nhân thường có khối u gan đã lâu nhưng vì triệu chứng không rõ ràng và khối u thường diễn tiến âm thầm, lặng lẽ cho đến khi triệu chứng đã rõ, lúc đó bệnh nhân mới đi khám và điều trị, lúc đó kích thước khối u đã lớn, di căn hoặc có suy giảm chức năng gan kèm theo, tiên lượng bệnh rất nặng. Hiệu quả điều trị cho những bệnh nhân này rất thấp, thời gian sống của bệnh nhân ngắn lại. Ở biểu đồ 3.2 bệnh nhân vào viện với lý do “Đau hạ sườn phải“ chiếm tỷ lệ cao nhất 61,5%, tiếp đến là đau bụng chiếm tỷ lệ 22,9%; còn các lý do vào viện khác như vàng da, vàng mắt, nôn ra máu, sốt, đau thượng vị chiếm tỷ lệ thấp, chỉ có 1,4%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ, tỷ lệ nhập viện với lý do đau hạ sườn phải chiếm 79%, các triệu chứng cơ năng khác cũng khá thường gặp như mệt mỏi chiếm tỉ lệ 63,8%; sút cân chiếm tỉ lệ 54% [67]. Theo nghiên cứu của Đào Việt Hằng, lý do vào viện do đau hạ sườn phải chiếm tỷ lệ 22,3%; tình cờ đi khám phát hiện u gan chiếm tỷ lệ cao nhất 40,8% [116]. Theo Mai Trọng Quý, lý do khiến bệnh nhân vào viện với triệu chứng mệt mỏi chiếm tỷ lệ cao nhất 55,4%; đau tức vùng gan chiếm tỉ lệ 41,5%. Nghiên cứu của Đậu Quang Liêu (2017), lý do vào viện chính là đi khám sức khỏe phát hiện u gan chiếm tỷ lệ cao nhất (48,88%), tiếp đến đau hạ sườn phải chiếm tỉ lệ 46,67%; các lý do khác chiếm tỉ lệ ít hơn như gầy sút cân (40%), mệt mỏi chiếm tỉ lệ 44,44%; với lý do gan lớn để bệnh nhân nhập viện chiếm tỉ lệ thấp nhất 6,67% [139]. Mặc dù tỉ lệ giữa các nguyên nhân khiến bệnh nhân phát hiện ung thư gan của các tác giả so với nghiên cứu chúng tôi có khác nhau, nhưng sự khác biệt này không lớn, qua nghiên cứu các lý do vào viện của bệnh nhân bị HCC phản ánh một thực tế, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan là một bệnh tiến triển thầm lặng, không có triệu chứng điển hình, thường hay dễ nhầm với các triệu chứng của các bệnh lý khác như bệnh lý gan mạn tính. Vì vậy để tăng cường phát hiện sớm bệnh

lý ung thư gan, mỗi nhân viên y tế cần tư vấn bệnh nhân việc kiểm tra định kỳ ở những người có yếu tố nguy cơ cao như viêm gan mạn hoặc xơ gan cần được quan tâm nhiều hơn và bản thân bệnh nhân tuân thủ và thực hiện tốt việc kiểm tra sức khỏe định kỳ của mình, thực hiện định kỳ 3, 6 tháng hay một năm/lần để phát hiện sớm u gan, ung thư gan [136].

4.1.2. Đặc điểm khối u gan và phân bố bệnh nhân ở các phương pháp điều trị

Trong 70 bệnh nhân có khối u được phát hiện trên siêu âm và một số khối u phát hiện trên CT Scan, số bệnh nhân có một khối u có 53 trường hợp, chiếm tỷ lệ cao nhất (75,7%). Số bệnh nhân có nhiều hơn hai khối u có 17 trường hợp chiếm tỷ lệ 24,3%; sự khác biệt về số lượng khối u có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Về vị trí của u, khối u nằm ở bên phải chiếm ưu thế (61,4%), khối u nằm bên trái và hai bên chiếm tỉ lệ thấp hơn (38,6%). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác, như của Đào Việt Hằng khi thực hiện trên 130 bệnh nhân ung thư gan, số bệnh nhân có một khối u có 87 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ cao nhất (66,9%), số bệnh nhân có nhiều hơn hai khối u có 43 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 33,1%. Vị trí u theo tác giả Đào Việt Hằng, u nằm bên phải chiếm tỉ lệ 86,7%; khối u nằm bên trái chiếm tỉ lệ 13,3% [116]. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ thực hiện trên 105 bệnh nhân ung thư gan cũng cho kết quả tương tự, tỉ lệ bệnh nhân có một khối u có 60 trường hợp, chiếm tỷ lệ 57,1%; số bệnh nhân có nhiều hơn hai khối u có 45 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 42,9%; cũng theo tác giả này vị trí khối u ở bên phải có 95 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 90,5%; vị trí khối u ở bên trái và cả hai bên có 10 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,5%. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý, u nằm bên phải chiếm tỷ lệ 75,4%; khối u nằm bên trái và hai bên chiếm tỷ lệ 24,6%. Theo Trần Ngọc Anh và cộng sự khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư gan tại Bệnh viện Đa Khoa Trung ương Thái Nguyên cho kết quả về số lượng u

như sau: Bệnh nhân có 1 khối u chiếm ưu thế, 44 trường hợp chiếm tỉ lệ 88%, bệnh nhân có 2 khối u có 4 trường hợp chiếm tỉ lệ 8%, bệnh nhân có 3 khối u có 2 trường hợp chiếm tỉ lệ 4% [67],[136],[144],[145].

Về kích thước khối u, trong nghiên cứu của chúng tôi số u có kích thước < 5cm chiếm tỉ lệ 51,4%; khối u có kích thước từ 5-10cm chiếm tỷ lệ 42,8%; và kích thước khối u >10cm chiếm tỷ lệ 5,8%. Nhưng theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý, kích thước u < 5cm hay u có kích thước >10cm chiếm tỷ lệ thấp hơn (7,7%; 21,5%), trong khi khối u có kích thước từ 5-10cm chiếm tỷ lệ cao hơn (70,8%). Sự khác nhau về tỷ lệ kích thước khối u giữa các nghiên cứu có thể là do việc quan tâm đến sức khỏe của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi được quan tâm nhiều hơn, khi có triệu chứng bất thường thì bệnh nhân đến bệnh viện kiểm tra sức khỏe, khám sàng lọc để phát hiện sớm bệnh. Tuy nhiên để khẳng định điều này cần phải được nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn và có tính đại diện hơn. Ngoài ra việc xác định chính xác số lượng khối u, kích thước, tính chất hay vị trí khối u là rất quan trọng trong việc đưa ra phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân, để đạt kết quả tốt nhất. Đối với những bệnh nhân có nhiều hơn 2 khối u, việc phẫu thuật cắt u là khó khăn khi u nằm ở các hạ phân thùy khác nhau. Việc điều trị bằng ghép gan đối với những bệnh nhân này khá hợp lý, tuy nhiên chi phí điều trị ghép gan khá nhiều tiền đối với thu nhập trung bình của người dân Việt Nam. Hơn nữa nguồn gan hiến để ghép cho bệnh nhân ung thư gan còn hạn chế. Ngoài ra ghép gan là một kỹ thuật cao chỉ thực hiện được ở một vài bệnh viện lớn trong cả nước.

Trong ung thư biểu mô tế bào gan, đặc điểm của khối u gan và đánh giá chức năng gan cũng là biến số quan trọng trong việc tiên lượng HCC và dựa vào đó để đưa ra phương pháp điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân ung thư gan. Trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã áp dụng nhiều tiêu chí để đánh giá chức năng gan. Tuy nhiên các hệ thống phân loại đều có những ưu nhược điểm

riêng biệt, có những hạn chế nhất định và đến nay chưa có một hệ thống phân chia nào là hoàn hảo và cũng chưa có đồng thuận về sử dụng hệ thống phân loại nào để đánh giá giai đoạn bệnh trong thực hành lâm sàng cũng như sử dụng trong nghiên cứu điều trị ung thư gan trên thế giới. Mặc dù có nhiều Hội Gan mật như Hội Gan mật Hoa Kỳ, Hội Gan mật châu Âu, khuyến cáo sử dụng hệ thống phân chia giai đoạn theo Barcelona là phù hợp trên hết. Ở nghiên cứu của chúng tôi sử dụng hệ thống phân chia giai đoạn Child-Pugh và Okuda.

Phân độ chức năng gan được chia làm 3 phân độ gồm phân độ Child A mức độ nhẹ, thời gian sống trung bình là 37 tháng, phân độ Child B mức độ trung bình, thời gian sống trung bình 16 tháng, phân độ Child C mức độ nặng thời gian sống trung bình 7 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân phân độ Child C. Bệnh nhân ở giai đoạn trước điều trị theo phân độ Child A có 61 trường hợp chiếm tỷ lệ 87,1%; Child B có 9 trường hợp chiếm tỷ lệ 12,9%. Sau điều trị phân độ Child A có tỷ lệ 85,8%; còn phân độ Child B có tỷ lệ 12,8% và Child C chiếm tỷ lệ 1,4%. Mặc dù các bệnh nhân được điều trị bằng các phương pháp khác nhau nhưng về số lượng và tỷ lệ về đánh giá chức năng gan ở những bệnh nhân sau điều trị khác so với trước điều trị cả Child-Pugh A và Child-Pugh C, tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê. Lý do này có thể do thời gian đánh giá sau một tháng điều trị là chưa đủ dài, hơn nữa số lượng bệnh nhân điều trị theo từng phương pháp ở nghiên cứu của chúng tôi còn ít. Theo nghiên cứu của Đào Việt Hằng, trong nhóm bệnh nhân xơ gan tỷ lệ phân độ Child A chiếm tỷ lệ 87,7%; theo phân độ Child B chiếm tỷ lệ 10%, tỷ lệ không xơ gan là 2,3%. Theo nghiên cứu của Triệu Triệu Dương và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân có Child-Pugh A chiếm ưu thế 98,09% [146]. Theo Thái Doãn Kỳ phân độ Child A chiếm tỷ lệ đa số 94,3%; tỷ lệ phân độ Child B chiếm tỷ lệ 5,7%; theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý, Child A chiếm tỷ lệ 55,4%; Child B chiếm tỷ lệ 32,3%; Child C chiếm tỷ lệ

12,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả này về tỷ lệ phân độ chức năng gan Child-Pugh A và B. Theo nghiên cứu của Osaki Y., Nishikawa H., phân độ Child-Pugh A chiếm tỉ lệ 65,4%; Child-Pugh B chiếm tỉ lệ 27,9% và Child-Pugh C chiếm tỷ lệ 6,7% [147]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phân chia giai đoạn theo Okuda I chiếm tỉ lệ 77,1%; Okuda II 22,9%, trước và sau điều trị số bệnh nhân Okuda I và Okuda II không thay đổi số lượng bệnh nhân. Tương tự như nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ, Okuda I chiếm ưu thế 78,1%. Theo nghiên cứu của Osaki, Child-Pugh A chiếm tỉ lệ 65,4%; Child-Pugh B là 27,9%. Theo tác giả Kumada và cộng sự trong 104 bệnh nhân HCC, Child-Pugh A chiếm 79%, Child-Pugh B chiếm 17%, Child-Pugh C chiếm 4% [11],[63],[116],[136],[144]. Trong chẩn đoán ung thư gan có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của Bộ Y tế để chọn những bệnh nhân đưa vào nghiên cứu. Trong 70 bệnh nhân ung thư gan có 32 bệnh nhân được chẩn đoán bằng mô bệnh học, chiếm tỷ lệ 45,7%; chẩn đoán ung thư gan dựa vào tiêu chuẩn AFP > 400ng/mL và CT Scan có 33 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 47,1%; và tiêu chuẩn AFP > 20ng/mL + nhiễm HBsAg và/hoặc HCV + CT Scan có 5 trường hợp chiếm 7,2%. Theo tác giả Đậu Quang Liêu trong 45 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có đến 36 trường hợp được chẩn đoán bằng chỉ điểm AFP, chẩn đoán hình ảnh chiếm tỉ lệ 80% và 9 trường hợp được chẩn đoán bằng mô bệnh học chiếm tỉ lệ 20% [139]. Việc lựa chọn phương pháp điều trị đối với bệnh nhân ung thư gan hầu hết đều dựa vào đánh giá chức năng gan, tính chất khối u, số lượng khối u gan. Ở 70 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 29 bệnh nhân được điều trị theo phương pháp RFA chiếm tỉ lệ 41,4%; bệnh nhân điều trị theo phương pháp cắt gan có 26 trường hợp, chiếm tỉ lệ 37,1% và điều trị theo phương pháp TOCE có 15 trường hợp, chiếm tỉ lệ thấp hơn (21,5%).

4.1.3. Tỷ lệ nhiễm HBV, HCV ở nhóm HCC và nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Trong ung thư biểu mô tế bào gan, những yếu tố nguy cơ là rất quan trọng, có nhiều yếu tố nguy cơ làm dễ trong bệnh ung thư như nhiễm các virus viêm gan, Aflatoxin, béo phì, đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, sử dụng chất có alcohol, viêm gan tự miễn, thiếu hụt alphasitrypsin...[148]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm HCC có 63 trường hợp nhiễm HBsAg, chiếm tỉ lệ 90% và có 7 trường hợp không nhiễm HBsAg, chiếm tỉ lệ 10%. Ngược lại tỉ lệ nhiễm virus viêm gan C ít hơn, chỉ có 12,8% nhiễm HCV, 87,2% không nhiễm virus viêm gan C. Sự khác biệt về các trường hợp nhiễm và không nhiễm virus viêm gan B, C trong nhóm ung thư gan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, như tác giả Đào Việt Hằng trong 96 bệnh nhân HCC có 73,5% bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B và 8,5% bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ cũng có kết quả tương tự, tỉ lệ nhiễm virus viêm gan B là 90,5%. Theo Lê Văn Don ở bệnh nhân ung thư gan có HBsAg dương tính chiếm tỷ lệ 67,2%; bệnh nhân nhiễm HCV chiếm tỉ lệ 5,1%. Theo nghiên cứu của Han và cộng sự, tỉ lệ nhiễm HBV trong nhóm HCC là 87%, nhiễm HCV là 10%. Tuy nhiên một số tác giả khác lại có tỉ lệ thấp hơn như Park S.J., năm 2017; tỉ lệ nhiễm HBV ở bệnh nhân HCC là 53,16%, tỉ lệ nhiễm HCV là 18,99% [4],[149]. Theo tác giả Đào Việt Hằng có 96 bệnh nhân HCC bị nhiễm HBV chiếm tỉ lệ cao nhất (73,5%) và 11 bệnh nhân HCC nhiễm virus viêm gan C chiếm tỷ lệ 8,5%; kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một vài nghiên cứu khác [116],[150]. Việc gây ra ung thư ở bệnh nhân nhiễm HBV được nhiều tác giả trong và ngoài nước nghiên cứu rất phong phú, đa dạng. Các yếu tố chủ yếu gây viêm hoại tử tế bào gan, sau đó tăng sinh tế bào gan, xơ hóa, xơ gan và cuối cùng là ung thư gan. Một số

nghiên cứu chỉ ra rằng ở một số bệnh nhân ung thư gan mà không có xơ hóa gan mặc dù có nhiễm virus viêm gan. Ngoài ra việc đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại các kháng nguyên của virus được biểu hiện trên bề mặt tế bào gan bị nhiễm, làm tổn thương tế bào gan, khi miễn dịch của bệnh nhân suy giảm, nhiễm HBV. Khi nghiên cứu về mối liên quan giữa HBV với ung thư gan, tác giả Lê Hữu Song cho rằng HBV có thể mã hóa cho các protein có vai trò quan trọng trong sự hình thành ung thư gan, như gen HBX đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành các khối ung thư gan đã được chứng minh trong các nghiên cứu chuyển gen trên chuột; hiện có 10 kiểu gen HBV được xác định, trong đó bệnh nhân mang kiểu gen C thường thấy ở nhóm bệnh nhân nặng như xơ gan và ung thư gan hơn là ở nhóm bệnh nhân viêm gan mạn, cấp tính [22]. Đối với virus viêm gan C, tác giả Phạm Hoàng Phiệt ghi nhận một số protein của HCV như Protein lõi, Protein NS3 và NS5A tương tác với các protein tế bào tham gia vào quá trình phát triển tăng sinh, điều hòa hoạt động tế bào như tác động vào sự tăng trưởng, phân bào và tế bào không bị chết theo chương trình làm cho chuyển đổi thành ác tính của các tế bào được diễn ra [23].

4.2. NỒNG ĐỘ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKAI) HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ CHỈ SỐ KHÁC Ở CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

4.2.1. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm người bình thường

Theo kết quả của chúng tôi ở bảng 3.8 nồng độ trung bình các chỉ điểm u ở nhóm người bình thường AFP $3,05 \pm 1,48$ ng/mL, giá trị thấp nhất 1ng/mL; giá trị cao nhất 6,5ng/mL. Phần trăm trung bình của AFP-L3 ở nhóm người bình thường là 0,5%. Nồng độ trung bình của chỉ điểm DCP(PIVKA-II) ở nhóm người bình thường $18,48 \pm 5,45$ mAU/mL, giá trị thấp nhất 7mAU/mL, giá trị lớn nhất 32mAU/mL. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với

những tác giả khác. Theo Mai Trọng Khoa và cộng sự khi nghiên cứu 46 nhân viên y tế khỏe mạnh không mắc các bệnh lý viêm gan virus, không có bệnh lý về gan: 100% người khỏe mạnh có AFP < 7ng/mL, AFP-L3 < 0,5%, và DCP(PIVKA-II) < 40mAU/mL. Theo tác giả Berhane S. và cộng sự khi nghiên cứu 92 bệnh nhân là người bình thường khỏe mạnh, được thực hiện các xét nghiệm AFP, AFP-L3 và DCP có những kết quả như sau: nồng độ trung bình của AFP là 2,1 ng/mL; giá trị thấp nhất 1,7ng/mL giá trị cao nhất 3ng/mL; nồng độ trung bình của AFP-L3 là 1% và của DCP(PIVKAII) là 33,3mAU/mL [86]. Ngoài ra nồng độ trung bình glucose $4,99 \pm 0,45$ mmol/l; trung vị 5,05mmol/l. Nồng độ trung bình cholesterol $4,33 \pm 0,62$ mmol/l, trung vị 4,37mmol/l, Nồng độ trung bình triglycerid $1,11 \pm 0,33$ mmol/l, AST: $25,4 \pm 5,02$ U/L; ALT: $20,8 \pm 7,3$ U/L.

4.2.2. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan

Ở bảng 3.9 nồng độ trung bình của AFP $331,8 \pm 883,9$ ng/mL, giá trị nhỏ nhất 0,74 ng/mL; giá trị lớn nhất 4138 ng/mL; trung vị 7,1 ng/mL; khoảng tin cậy 95%CI:5,86-19,6. Theo một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho kết quả nồng độ AFP thấp hơn nồng độ AFP trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Wang X., và cộng sự trên 161 bệnh nhân, nồng độ trung bình AFP ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính liên quan đến xơ gan $15,16 \pm 7,06$ ng/mL; nồng độ trung bình AFP ở bệnh nhân viêm gan mạn không liên quan xơ gan là $8,27 \pm 6,03$ ng/mL [151]. Theo nghiên cứu của Park S.J., trung vị của AFP là 3,7(2,52-7,22) ng/mL, giá trị nhỏ nhất 0,6 g/mL; giá trị lớn nhất 513,3ng/mL, kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [149]. Theo nghiên cứu của Johnson P.J., trên 339 bệnh nhân cho kết quả như sau: nồng độ AFP 2,8(2-4,7)ng/mL, phần trăm AFP-L3 1(1-7,1)%; nồng độ DCP(PIVKA-II): 29,2 mAU/mL. Theo nghiên cứu của Berhane S., và cộng

sự trên những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, trong 439 bệnh nhân được nghiên cứu ở Anh có AFP: 2,9(2,1-4,7) ng/mL; trong 2962 bệnh nhân được nghiên cứu ở Nhật Bản, nồng độ trung bình AFP là 2,5(1,8-3,9) ng/mL; trong khi nghiên cứu ở Đức có 1003 bệnh nhân viêm gan mạn, nồng độ trung bình của AFP: 3(1,9-5,5) ng/mL [86].

Trung bình phần trăm AFP-L3 trong nghiên cứu chúng tôi ở bảng 3.9 là $7,75 \pm 14,41\%$; giá trị nhỏ nhất 0,5%, giá trị lớn nhất 77,2%; trung vị 0,5; khoảng tin cậy 95%CI:0,5-5,0. Theo nghiên cứu của Park S.J., cho kết quả trung vị của AFP-L3 0(0-7,62)%, giá trị nhỏ nhất 0%, giá trị lớn nhất 37,8% [149]; Theo nghiên cứu của Berhane S. và cộng sự, tỷ lệ phần trăm của AFP-L3 trong 439 bệnh nhân viêm gan mạn ở Anh là 1%, trong 2962 bệnh nhân ở Nhật Bản là 0,5%; trong 1003 bệnh nhân viêm gan mạn ở Đức là 0,1% [86]. Nồng độ trung bình của chỉ điểm DCP(PIVKA-II) ở bảng 3.9 là $179,2 \pm 562,5$ mAU/mL; giá trị nhỏ nhất 0,7mAU/mL; giá trị lớn nhất 3452 mAU/mL, trung vị là 21 mAU/mL; khoảng tin cậy 95%CI:16-28,6. Theo nghiên cứu của Wang X., và cộng sự cho thấy nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở bệnh nhân liên quan đến xơ gan $25,48 \pm 6,31$ mAU/mL, viêm gan mạn không xơ gan $23,48 \pm 6,71$ mAU/mL. Theo nghiên cứu của Park S.J., khi nghiên cứu 166 bệnh nhân trong đó có 77 bệnh nhân bị xơ gan, trung vị của DCP(PIVKA-II) 21,5(13-59,5) mAU/mL; giá trị nhỏ nhất 6mAU/mL giá trị lớn nhất 21382mAU/mL [149]. Theo nghiên cứu của Berhane, nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) của 439 bệnh nhân ở Anh bị viêm gan mạn là 33,3mAU/mL và trong 2962 bệnh nhân ở Nhật Bản nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II): 16,7mAU/mL [86]. Theo nghiên cứu của Bùi Xuân Trường, nồng độ trung bình của PIVKA-II ở nhóm viêm gan mạn là $130,4 \pm 256,9$ mAU/mL, ở nhóm xơ gan là: $12041,3 \pm 27291,8$ mAU/mL, giá trị thấp nhất là 13mAU/mL, giá trị cao nhất là 75000mAU/mL [152].

Nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.9 nồng độ trung bình các xét nghiệm hóa sinh ở nhóm viêm gan mạn và xơ gan như sau: AST $303,91 \pm 606,87$ U/L; ALT: $352,72 \pm 736,79$ U/L; GGT: $221,13 \pm 253,08$ U/L cao hơn so với một số tác giả khác như theo nghiên cứu của Park S.J., khi nghiên cứu 156 bệnh nhân trong đó có 79 bệnh nhân HCC và 77 bệnh nhân xơ gan, nồng độ trung bình của AST ở nhóm xơ gan: $100,59 \pm 144,55$ U/L; ALT: $43,07 \pm 70,68$ U/L [149]. Theo nghiên cứu của Wang X., và cộng sự trên 161 bệnh nhân viêm gan mạn, nồng độ trung bình của ALT: $77,89 \pm 84,87$ U/L; AST: $69,64 \pm 42,54$ U/L. Các xét nghiệm khác như nồng độ trung bình Albumin trong nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan là $32,21 \pm 5,89$ g/L, giá trị nhỏ nhất là 21 g/L, giá trị lớn nhất 44 g/L; Nồng độ trung bình của Bilirubin total: $66,33 \pm 117,25$ $\mu\text{mol/L}$, giá trị nhỏ nhất: 7,3 $\mu\text{mol/L}$; giá trị lớn nhất: 546,9 $\mu\text{mol/L}$. Theo nghiên cứu của Wang X., và cộng sự, nồng độ trung bình Albumin $40,36 \pm 5,64$ g/L, nồng độ trung bình của Bilirubin: $14,03 \pm 7,57$ $\mu\text{mol/L}$. Trong nhóm viêm gan mạn, nồng độ trung bình của AST: $69,64 \pm 42,54$ U/L; ALT: $77,89 \pm 84,87$ U/L; Albumin: $40,36 \pm 5,64$ U/L; Total Bilirubin: $14,03 \pm 7,57$ $\mu\text{mol/L}$; PLT: $144,96 \pm 47,15 \times 10^9/\text{L}$.

Ở bảng 3.10 khi xét tỷ lệ tăng các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tăng trên mức bình thường của chỉ điểm AFP có 26 trường hợp chiếm tỉ lệ 37,2%; chỉ điểm AFP-L3 $\geq 10\%$ có 17 trường hợp chiếm tỉ lệ 24,3% và nồng độ chỉ điểm DCP(PIVKA-II) $> 40 \text{ mAU/mL}$ chiếm tỉ lệ thấp nhất 18,6% chỉ có 13 trường hợp tăng. Mặc dù ở nhóm bệnh nhân viêm gan mạn hoặc xơ gan chưa phải là ung thư gan, nhưng vẫn có một tỉ lệ nhỏ các chỉ điểm này tăng trên trị số bình thường, trong đó chỉ điểm AFP có tỉ lệ tăng giả chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn các chỉ số khác, điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đây. Theo nghiên cứu của Nguyễn Bảo Toàn và cộng sự về đề tài “Giá trị của

các chỉ dấu sinh học AFP, AFP-L3 và DCP trong phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan”, cho kết quả tỷ lệ phần trăm của từng chỉ dấu khối u tăng trong quần thể nghiên cứu có AFP có 68 trường hợp tăng, chiếm tỷ lệ 14,91%; AFP-L3 có 23 trường hợp tăng (5,04%); DCP có 48 trường hợp tăng (10,53%); AFP-L3 + DCP có 59 trường hợp tăng (12,94%) và AFP+DCP+AFP-L3: 102 trường hợp chiếm tỉ lệ 22,37% [140].

4.2.3. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh và các chỉ số hóa sinh ở nhóm HCC trước điều trị với các nhóm khác

Ở bảng 3.12 nồng độ trung bình các chỉ số hóa sinh của nhóm HCC: AST $82,3 \pm 85,5$ U/L; ALT: $78,8 \pm 112,5$ U/L; GGT: $93,1 \pm 100,8$ U/L. Albumin: $35 \pm 5,4$ g/l. Theo nghiên cứu của Caviglia G., và cộng sự, nồng độ trung bình AST của nhóm HCC là $64(37-327)$ U/L, ALT: $48(12-382)$ U/L, Albumin: $39(23-49)$ g/l; PLT: $106(32-256) \times 10^9/L$ [153]. Theo Best J., và cộng sự, nồng độ trung bình các xét nghiệm trong nhóm HCC: AST $63 \pm 56,1$ U/L, ALT: $47,5 \pm 33,77$ U/L, GGT: $186,5 \pm 208,24$ U/L; Albumin: $38 \pm 4,3$ g/L [154]. Theo tác giả Lê Trọng Quý nồng độ trung bình của AST: $115,5 \pm 11,3$ U/L; ALT: $84,1 \pm 11,99$ U/L; GGT: $254,4 \pm 37,76$ U/L, Bilirubin total: $27,09 \pm 7,16$ mg/dL [136]. Theo một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, như Phan Hà Minh và cộng sự khi nghiên cứu 248 bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Đại học Cát Lâm, nồng độ trung bình AST nhóm HCC: $56,6 \pm 57,7$ U/L; ALT: $55,6 \pm 72,2$ U/L [155]. Theo nghiên cứu của Park S.J., nồng độ trung bình của AST, ALT ở nhóm HCC lần lượt là $57,98 \pm 51,10$ U/L và $39,73 \pm 31,41$ U/L [149],[156]. Ở bảng 3.13 nồng độ trung bình AFP của Nam $4545,7 \pm 16974$ ng/mL; trung vị 201,1 ng/mL; ở Nữ $1228,5 \pm 2050,2$ ng/mL; trung vị 126,5 ng/mL. Chỉ điểm AFP-L3 ở Nam $31,4 \pm 27,4\%$; trung vị 24,5%; ở Nữ AFP-L3: $35,6 \pm 30,7\%$; trung vị 21,3%. Chỉ điểm DCP(PIVKA-II) ở Nam $832,4 \pm 884,6$ mAU/mL, trung vị 559,5; ở Nữ

827,1±1830,7 mAU/mL; trung vị 134 mAU/mL. Sự khác biệt về nồng độ của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở Nam và Nữ không có ý nghĩa thống kê. Ở bảng 3.14 trong 70 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 40 trường hợp tăng cả 3 chỉ điểm chiếm số lượng cao nhất, có 17 trường hợp tăng 2 trong 3 chỉ điểm, đặc biệt có 3 trường hợp không tăng chỉ điểm nào. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Võ Duy Thuận và cộng sự khi nghiên cứu “Vai trò AFP, AFP-L3, PIVKA-II trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan do ung thư biểu mô tế bào gan”, nghiên cứu thực hiện trên 108 bệnh nhân HCC tại Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy, cho kết quả dương tính 3 chỉ điểm có 41 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ cao nhất (38%), dương tính 2 chỉ điểm có 37 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 34,2% và dương tính 1 chỉ điểm có 30 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 27,8%. Sau mổ 1 tháng cả 3 chỉ điểm âm tính có 50 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 46,3%; 1 chỉ điểm dương tính tăng 34 bệnh nhân, 2 chỉ điểm dương tính tăng 16 bệnh nhân và cả 3 chỉ điểm dương tính (tăng) chỉ có 8 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 7,4% [157]. Theo nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cộng sự, trong 94 bệnh nhân HCC có 31 mẫu tăng 3 chỉ số, có 35 mẫu tăng 2 trong 3 chỉ số và chỉ có 18 mẫu tăng 1 chỉ số, đặc biệt có 10 bệnh nhân HCC không tăng chỉ số nào với ngưỡng cắt của HCC khi kết hợp bộ 3 chỉ số AFP là 20ng/mL, AFP-L3 là 10%, DCP(PIVKA-II) là 40 mAU/mL [158].

Ngoài ra nồng độ trung bình của AFP ở nhóm bệnh nhân HCC trong nghiên cứu của chúng tôi là 3977,1±15501 ng/mL. Nồng độ trung bình AFP ở nhóm người bình thường là 3,05±1,48 ng/mL và ở nhóm viêm gan mạn, xơ gan là 331,8±883,9 ng/mL, sự khác biệt giữa nồng độ trung bình của chỉ điểm AFP ở nhóm bệnh nhân HCC với nhóm người bình thường hoặc nhóm bệnh nhân HCC với nhóm bệnh nhân viêm gan mạn hoặc xơ gan trong nghiên cứu của chúng tôi rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cộng sự khi nghiên

cứu 68 nhân viên y tế khỏe mạnh, không mắc bệnh viêm gan, không có bệnh lý về gan và 60 bệnh nhân HCC tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu Bệnh viện Bạch Mai năm 2016, trung vị của AFP ở nhóm HCC là 267 ng/mL; khoảng dao động từ 0,9-254571 ng/mL. Trong khi nồng độ trung bình của AFP ở nhóm người khỏe mạnh ở nam là $1,21 \pm 0,49$ ng/mL và ở nữ là $1,26 \pm 0,49$ ng/mL. Sự khác biệt trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Wang X., và cộng sự khi nghiên cứu 113 bệnh nhân HCC, 161 bệnh nhân viêm gan B mạn liên quan đến xơ gan và nhóm viêm gan B mạn không liên quan đến xơ gan, nồng độ trung bình của AFP ở nhóm HCC: $148,62 \pm 303,99$ ng/mL; nhóm viêm gan B mạn liên quan đến xơ gan: $15,16 \pm 7,06$ ng/mL và $8,27 \pm 6,03$ ng/mL, sự khác biệt về nồng độ AFP giữa nhóm bệnh nhân HCC với nhóm viêm gan mạn rất có nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [151]. Theo nghiên cứu Best J., và cộng sự trên 285 bệnh nhân HCC và 402 bệnh nhân không bị HCC làm nhóm chứng, nghiên cứu được thực hiện tại Trường Đại học Essen của Đức. Tác giả cho kết quả nồng độ trung bình của AFP: $39,35 \pm 12329,26$ ng/mL, nhóm chứng là $2,7 \pm 115,92$ ng/mL, sự khác biệt rất có nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) [154]. Nghiên cứu của Lee Y., và cộng sự khi nghiên cứu 270 bệnh nhân HCC được điều trị TACE, trung vị của AFP là 296,7 ng/mL, giá trị thấp nhất 24,23ng/mL; giá trị cao nhất 83000 ng/mL [159]. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý trên 65 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, nồng độ trung bình của chỉ điểm AFP: $3403,3 \pm 1251,73$ ng/mL [136]. Theo nghiên cứu của Bùi Xuân Trường trên 104 bệnh nhân, được chia làm bốn nhóm, trong đó có 40 bệnh là người lành mang virus, 14 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, 25 bệnh nhân xơ gan và 25 bệnh nhân ung thư gan. Nồng độ trung bình AFP ở nhóm HCC $417,1 \pm 365,2$ ng/mL; ở nhóm người lành mang virus là $7,6 \pm 24,9$ ng/mL; ở nhóm viêm gan mạn AFP: $119,1 \pm 251,9$ ng/mL; ở nhóm xơ gan nồng độ

trung bình AFP: $201,3 \pm 324,2$ ng/mL. Trong nghiên cứu này nồng độ trung bình của AFP tăng dần ở nhóm người lành mang virus, viêm gan mạn hoặc xơ gan và cao nhất vẫn là nhóm ung thư gan, sự khác biệt giữa nồng độ trung bình AFP ở nhóm HCC so với nhóm viêm gan mạn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [152]. Theo nghiên cứu của Seo S.I., và cộng sự khi nghiên cứu 1255 bệnh nhân được chia làm ba nhóm, nhóm viêm gan mạn không xơ gan có 879 bệnh nhân, nhóm xơ gan mà không ung thư gan: 219 bệnh nhân và nhóm HCC: 157 bệnh nhân, nồng độ trung bình của AFP ở nhóm HCC là $55,9(0,6-121000)$ ng/mL; nhóm viêm gan mạn không xơ gan AFP $2,5(0,6-602,8)$ ng/mL và nhóm xơ gan không ung thư gan có nồng độ trung bình AFP: $3,3(0,6-233,6)$ ng/mL. Sự khác biệt về nồng độ trung bình của AFP giữa nhóm HCC với hai nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [160]. Theo tác giả Park S.J., và cộng sự khi nghiên cứu 156 bệnh nhân trong đó có 79 bệnh nhân ung thư gan và 77 bệnh nhân xơ gan, nồng độ trung bình của AFP ở nhóm HCC là $93,4(1,1-523254,3)$ ng/mL cao hơn hẳn nồng độ trung bình AFP ở nhóm xơ gan $3,7(0,6-513,3)$ ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [149]. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình chỉ điểm AFP ở nhóm bệnh nhân ung thư gan với các nhóm khác rất có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm HCC, nồng độ AFP tăng rất cao, trong khi nhóm người bình thường ở nồng độ thấp, còn ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan chúng tôi gộp thành một nhóm, nồng độ AFP ở nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan cũng tăng cao. Khi so sánh với các nghiên cứu của các tác giả trong nước, nồng độ chỉ điểm AFP cũng cho giá trị tương tự, tuy nhiên một số tác giả nước ngoài cho nồng độ trung bình của AFP thấp hơn ở hầu hết các nhóm, như nhóm ung thư gan, nhóm viêm gan không xơ gan và nhóm xơ gan không HCC. Chỉ điểm AFP được sử dụng góp phần vào chẩn đoán ung thư gan, khi có sự tăng sinh các tế bào gan ác tính. AFP đồng thời được sản xuất và lưu

hành trong huyết thanh bệnh nhân HCC, tuy nhiên AFP có thể tăng trong một số trường hợp không phải ung thư gan như ung thư tinh hoàn, ung thư buồng trứng, diễn hình như ở kết quả nghiên cứu của chúng tôi, AFP tăng trong nhóm bệnh nhân viêm gan mạn, xơ gan.

Ở bảng 3.16 phần trăm trung bình của AFP-L3 ở nhóm HCC: $32,16 \pm 27,8\%$; nhóm người bình thường $0,5\%$; nhóm viêm gan mạn hoặc xơ gan $7,75 \pm 14,41\%$. Sự khác biệt giữa phần trăm trung bình của AFP-L3 ở nhóm HCC với nhóm người bình thường, khỏe mạnh hoặc AFP-L3 ở nhóm HCC với AFP-L3 của nhóm viêm gan mạn, xơ gan rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo Best J., và cộng sự khi nghiên cứu 285 bệnh nhân HCC và 402 bệnh nhân làm nhóm chứng tại Bệnh viện Trường Đại học Essen của Đức, phần trăm trung bình chỉ điểm AFP-L3 ở nhóm HCC $16,15 \pm 21,29\%$; ở nhóm chứng $0,1 \pm 3,22\%$, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tác giả Mai Trọng Khoa và cộng sự khi nghiên cứu 60 bệnh nhân ung thư gan và 68 nhân viên y tế khỏe mạnh cho trung vị của AFP-L3 ở nhóm HCC $5,1\%$; khoảng dao động từ $0,5-92,6\%$, ở nhóm nhân viên y tế khỏe mạnh nồng độ AFP-L3 $< 0,5\%$ [88]. Park S., khi nghiên cứu 166 bệnh nhân trong đó có 77 bệnh nhân bị xơ gan, 79 bệnh nhân HCC, trung vị của AFP-L3 ở nhóm HCC $10,9\%$, giá trị nhỏ nhất: 0% ; giá trị lớn nhất $93,3\%$; ở nhóm xơ gan là 0% , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [149]. Theo Lê Trọng Quý khi nghiên cứu 65 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, trung bình AFP-L3 $27,9 \pm 20,9\%$; mặc dù kết quả chỉ điểm AFP-L3% của các tác giả thấp hơn nghiên cứu chúng tôi, tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi vượt ngưỡng chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan rất nhiều ($>10\%$) [136]. Ngoài ra nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC: $831,5 \pm 1086,6$ mAU/mL. Nhóm người bình thường $18,48 \pm 5,45$ mAU/mL, nhóm viêm gan mạn xơ gan $205,5 \pm 597,1$

mAU/mL. Sự khác biệt giữa nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC với nhóm người bình thường, khỏe mạnh hoặc nhóm HCC với nhóm bệnh nhân viêm gan mạn, xơ gan rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo nghiên cứu của Best J., và cộng sự, nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC $1151,7 \pm 147642,5$ mAU/mL; ở nhóm chứng $28,33 \pm 3589,2$ mAU/mL; sự khác biệt có nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Mai Trọng Khoa và cộng sự, trung vị của DCP(PIVKA-II): 841mAU/mL; khoảng dao động từ 5-1188611 mAU/mL [88]. Nghiên cứu của Lee Y., và cộng sự thì trung vị của DCP là 231mAU/mL, khoảng dao động 20-2000 mAU/mL [159]. Nghiên cứu của Bùi Xuân Trường nồng độ trung bình của PIVKA-II $18060,8 \pm 25638,1$ mAU/mL [152]. Theo Lê Văn Don và cộng sự khi nghiên cứu giá trị xét nghiệm PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, nồng độ trung bình PIVKA-II: $6804,1 \pm 11102,3$ mAU/mL [161]. Park S.J., nghiên cứu 156 bệnh nhân trong đó có 79 bệnh nhân HCC, trung vị của PIVKA-II 249mAU/mL, giá trị nhỏ nhất 7mAU/mL, giá trị lớn nhất: 303.593mAU/mL và 77 bệnh nhân xơ gan. Nồng độ DCP(PIVKA-II) 21,5(6-21382) mAU/mL, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [149]. Nghiên cứu của Seo J.I., thực hiện trên 1255 bệnh nhân chia làm 3 nhóm, nhóm viêm gan B mạn có 879 bệnh nhân, nhóm xơ gan không ung thư gan 219 bệnh nhân, nhóm ung thư gan có 157 bệnh nhân; nồng độ trung bình của PIVKA-II 202mAU/mL; giá trị nhỏ nhất 10 mAU/mL, giá trị lớn nhất 2000mAU/mL. So với bệnh nhân chẩn đoán ung thư gan, nồng độ của DCP(PIVKA-II) nghiên cứu trên vượt xa ngưỡng chẩn đoán ung thư gan và có kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm viêm gan không xơ gan: 23(6-162) mAU/mL; ở nhóm xơ gan không ung thư gan 19(4-312) mAU/mL. Một nghiên cứu khác của Choi J.Y., trên 168 bệnh

nhân trong đó có 90 bệnh nhân ung thư gan và 78 bệnh nhân viêm gan mạn tính tại Bệnh viện Mary, Hàn Quốc, nồng độ DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC: $4469 \pm 11553,8$ mAUm/L; ở nhóm viêm gan mạn: $20 \pm 31,2$ mAUm/L; sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự một vài nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác [90],[162].

4.3. ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU CỦA AFP, AFPL3, DCP(PIVKA-II), GALAD TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN

4.3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC

Ở biểu đồ 3.5 với điểm cắt AFP lớn hơn 14,62 ng/mL. Độ nhạy của AFP trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 88,6%; độ đặc hiệu 58,6%, diện tích dưới đường cong AUC = 0,768. Chỉ điểm AFP đã được biết đến từ lâu với ý nghĩa dùng để góp phần chẩn đoán ung thư gan, tuy nhiên độ nhạy của xét nghiệm này chưa cao vì nó còn tăng trong một số bệnh lý khác như viêm gan mạn hoặc xơ gan. Theo nghiên cứu của một số tác giả khác như Wang X., và cộng sự trên 113 bệnh nhân HCC, 161 bệnh nhân viêm gan mạn, độ nhạy của AFP là 64,6% và độ đặc hiệu là 73,3% ở điểm cắt 17,56 ng/mL [151]. Nghiên cứu của Phan Hà Minh và cộng sự trên 248 người đến khám tại Bệnh viện Đại học Cát Lâm, các đối tượng được chia thành 4 nhóm gồm có nhóm người tình nguyện, 30 người không mắc bệnh gan, nhóm ung thư gan 119 bệnh nhân, nhóm xơ gan 71 bệnh nhân và nhóm bệnh khác 28 bệnh nhân. Độ nhạy của AFP trong chẩn đoán ung thư gan là 85,7% và độ đặc hiệu 72,9%; giá trị tiên đoán dương tính 74,5%; giá trị tiên đoán âm tính 84,7% [155]. Theo nghiên cứu của Berhane và cộng sự trên 1278 bệnh nhân ở Đức trong đó 275 bệnh nhân HCC và 1003 bệnh nhân viêm gan mạn. Với điểm cắt của AFP là 20 ng/mL thì độ nhạy trong chẩn đoán ung thư gan 56,7%; độ đặc hiệu 93,9% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,87. Khi nghiên cứu ở

Nhật Bản trên 4476 bệnh nhân trong đó 1514 bệnh nhân HCC và 2962 bệnh nhân viêm gan mạn, độ nhạy AFP trong chẩn đoán ung thư gan 51,3%; độ đặc hiệu 97,3% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,89; cũng theo tác giả khi nghiên cứu thuần tập ở Anh trên 670 bệnh nhân trong đó 331 bệnh nhân HCC và 339 bệnh nhân viêm gan mạn, độ nhạy của AFP là 60,7%; độ đặc hiệu là 96,4%; AUC=0,88 [86]. Theo Caviglia G. P., và cộng sự nghiên cứu 44 bệnh nhân không HCC, 54 bệnh nhân HCC; độ nhạy của AFP trong chẩn đoán HCC 81,1%; độ đặc hiệu 86,4%; giá trị chẩn đoán dương tính 87,8; giá trị chẩn đoán âm tính 79,2 và diện tích dưới đường cong AUC = 0,891 [153]. Choi J. Y., và cộng sự khi nghiên cứu 168 bệnh nhân trong đó có 90 bệnh nhân HCC và 78 bệnh nhân viêm gan nhẹ, với điểm cắt AFP >10ng/mL cho độ nhạy trong chẩn đoán ung thư gan là 78,9% và độ đặc hiệu là 84,6% [90]. Một nghiên cứu khác của tác giả Park S. J., và cộng sự khi nghiên cứu 165 bệnh nhân trong đó 79 bệnh nhân HCC và 77 bệnh nhân xơ gan, độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán ung thư gan lần lượt là 68,35%; 81,82% và AUC = 0,751 [149]. Những kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng như nước ngoài đều cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC của AFP chưa cao nên ít được sử dụng trong sàng lọc ung thư gan.

Ở biểu đồ 3.6 cho thấy ở điểm cắt AFP-L3 >10,5% độ nhạy của AFP-L3 trong chẩn đoán ung thư gan là 72,9%; độ đặc hiệu là 78,6% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,793. Theo tác giả Caviglia G. P., và cộng sự độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán ung thư gan cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (84,9%; 88,6%); giá trị tiên đoán dương tính 90,0%; giá trị tiên đoán âm tính 83,0% và diện tích dưới đường cong AUC là 0,867 [153]. Theo Phan Hà Minh và cộng sự thì độ nhạy của AFP-L3 trong chẩn đoán ung thư gan thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi (58%) tuy nhiên độ đặc hiệu lại cao hơn 84,2% [155]. Theo nghiên cứu của Park S.J. và cộng sự, độ nhạy

của AFP-L3 là 50,63%; độ đặc hiệu là 83,12%; diện tích dưới đường cong là $AUC = 0,669$ [149]. Theo nghiên cứu của Choi J Y., và cộng sự, trong chẩn đoán ung thư gan AFP có độ nhạy 67,8% và độ đặc hiệu 93,6% ở điểm cắt AFP-L3 $>10\%$ [90]. Kết quả về độ nhạy, độ đặc hiệu trong nghiên cứu của chúng tôi tuy có khác so với một số tác giả nhưng nhìn chung độ nhạy, độ đặc hiệu không thay đổi nhiều khi các tác giả chọn điểm cắt và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu là khác nhau.

Ở biểu đồ 3.7 với điểm cắt DCP(PIVKA-II) $> 45\text{mAU/mL}$ cho độ nhạy chẩn đoán HCC của chỉ điểm là 82,9%; độ đặc hiệu là 84,3% và diện tích dưới đường cong $AUC = 0,844$. Theo nghiên cứu của Choi J Y., và cộng sự, ở điểm cắt DCP(PIVKA-II) $>40\text{mAU/mL}$ độ nhạy, độ đặc hiệu của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán HCC là 62,2% và 94,9% [90]. Theo nghiên cứu của Seo S.I. và cộng sự khi nghiên cứu 1255 bệnh nhân trong đó 879 bệnh nhân viêm gan mạn không xơ gan và 219 bệnh nhân xơ gan không HCC và 157 bệnh nhân HCC; với điểm cắt DCP(PIVKA-II) $> 40\text{mAU/mL}$ độ nhạy của DCP(PIVKA-II) trong chẩn đoán ung thư gan là 73,9%; độ đặc hiệu là 89,7% [160]. Một nghiên cứu khác của Caviglia G.P. và cộng sự trên 98 bệnh nhân, với điểm cắt DCP(PIVKA-II) $> 33,3\text{mAU/mL}$, cho độ nhạy chẩn đoán ung thư gan 77,8%; độ đặc hiệu 90,9% và diện tích dưới đường cong $AUC = 0,870$ [153]. Theo nghiên cứu của Yang T., và cộng sự, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư gan của PIVKA-II cao hơn so với chỉ điểm AFP-L3, nghiên cứu của tác giả cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi [91],[163]. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Gan học Nhật Bản cũng như chính sách y tế Nhật Bản thì các chỉ điểm ung thư AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) được sử dụng để sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan, và có khuyến cáo nên đo các chỉ điểm trên ở những bệnh nhân có nguy cơ rất cao như xơ gan liên quan đến HBV hoặc HCV 3,4 tháng/ lần. Và đo các chỉ điểm

trong thời gian 6 tháng/ lần ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính có liên quan đến virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C [60],[164],[165].

4.3.2. Điểm GALAD, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC

Ở bảng 3.17 giá trị trung bình nhóm HCC của GALAD là $4,19 \pm 4,27$; giá trị nhỏ nhất là $(-6,4)$; giá trị lớn nhất là $12,5$; ở nhóm người bình thường giá trị trung bình $(-4,7 \pm 1,45)$; giá trị nhỏ nhất là $(-7,5)$; giá trị lớn nhất là $(-1,8)$; ở nhóm viêm gan mạn, xơ gan $(-0,88 \pm 3,97)$; giá trị nhỏ nhất là $(-7,2)$; giá trị lớn nhất là 9 ; sự khác biệt về giá trị trung bình điểm GALAD ở nhóm HCC với nhóm người bình thường hoặc nhóm viêm gan mạn, xơ gan rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngoài ra chỉ số dự đoán ở nhóm HCC $0,81 \pm 0,29$; giá trị nhỏ nhất $0,0016$; giá trị lớn nhất $1,00$; ở nhóm người bình thường có chỉ số dự đoán $0,021 \pm 0,03$; giá trị nhỏ nhất $0,0005$; giá trị lớn nhất $0,131$; ở nhóm viêm gan mạn, xơ gan là $0,35 \pm 0,40$; giá trị nhỏ nhất là $0,0007$; giá trị lớn nhất là $0,999$. Sự khác biệt về giá trị trung bình của chỉ số dự đoán PROBABILITY ở nhóm HCC với các nhóm khác cũng rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo Best J., và cộng sự khi nghiên cứu trên 285 bệnh nhân HCC và 402 bệnh nhân làm nhóm chứng, nồng độ trung bình của GALAD $3,69 \pm 3,93$ và ở nhóm chứng $(-4,17 \pm 1,76)$; sự khác biệt giữa nhóm HCC với nhóm chứng rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) [104]. Ở biểu đồ 3.8 cho kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu của GALAD trong chẩn đoán ung thư gan 91,4%; độ đặc hiệu 61,4%; diện tích dưới đường cong AUC = 0,807. Theo Berhane và cộng sự khi nghiên cứu ở Đức trên 1278 bệnh nhân trong đó 275 bệnh nhân HCC và 1003 bệnh nhân viêm gan mạn đơn thuần với điểm cắt của GALAD $> -0,68$ cho độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư gan 88,4% và 88,2%; diện tích dưới đường cong AUC = 0,94. Tác giả nghiên cứu trên 4476 bệnh nhân ở Nhật Bản trong đó 1514 bệnh nhân HCC và 2962 bệnh nhân viêm gan mạn, với điểm

cắt GALAD >-1,95 cho độ nhạy trong chẩn đoán HCC 81,4%; độ đặc hiệu 89,1% và diện tích dưới đường cong 0,93. Khi tác giả thực hiện nghiên cứu ở Hồng Kông trong đó 247 bệnh nhân HCC, ở Birmingham (Anh) nghiên cứu trên 670 bệnh nhân trong đó 331 bệnh nhân HCC, 339 bệnh nhân viêm gan mạn, ở Newcastle 163 bệnh nhân trong đó 63 bệnh nhân HCC và 100 bệnh nhân viêm gan mạn cho độ nhạy 91,6% và độ đặc hiệu 89,7% với điểm cắt -0,63; diện tích dưới đường cong AUC = 0,97 [86]. Theo tác giả Best J., và cộng sự thực hiện trên 126 bệnh nhân HCC và 231 bệnh nhân viêm gan không do rượu không bị ung thư gan làm nhóm chứng ở 8 Trung tâm nước Đức, kết quả chỉ số GALAD có diện tích dưới đường cong AUC = 0,96; với kết quả này cao hơn hẳn so với các chỉ điểm u khác như AFP (AUC = 0,88), DCP(AUC = 0,87), AFP-L3 (AUC = 0,86). Độ nhạy của GALAD trong chẩn đoán ung thư gan là 68%, độ đặc hiệu 95% ở điểm cắt GALAD >-0,63; kết quả này tương tự với các nghiên cứu của một vài tác giả khác. Ngoài ra theo Aktie, FDA xem GALAD là thuật toán phát hiện sớm bệnh lý HCC [166],[167],[168]. Khi khảo sát sự thay đổi giá trị chỉ số GALAD ở giai đoạn trước và sau điều trị HCC một tháng thì sự thay đổi này khác biệt có ý nghĩa thống kê, cụ thể trước điều trị GALAD $4,19 \pm 4,27$; sau điều trị $2,92 \pm 4,16$ với $p < 0,05$. Ngoài ra chỉ số dự đoán ung thư gan ở giai đoạn trước và sau điều trị cũng giảm có ý nghĩa, trước điều trị $0,81 \pm 0,29$; sau điều trị là $0,68 \pm 0,38$; $p < 0,05$. Ngoài ra ở bảng 3.19 khi xét GALAD trên các phương pháp điều trị HCC thì ở cả 3 phương pháp TOCE, RFA và cắt gan đều cho chỉ số GALAD sau điều trị giảm so với trước điều trị, tuy nhiên với phương pháp cắt gan thì chỉ số GALAD giảm nhiều nhất và giảm có ý nghĩa thống kê, Ưu điểm của GALAD là một thuật toán hoàn toàn khách quan không phụ thuộc yếu tố chủ quan. Ở một vài nghiên cứu khác khi khảo sát chỉ số GALAD với kích thước

u thì đường như GALAD có liên quan với kích thước u, vì vậy các nhà nghiên cứu hy vọng ngoài việc thiết lập chỉ số GALAD để chẩn đoán sớm còn hữu ích trong theo dõi điều trị. Tuy nhiên để khẳng định vấn đề này cần nghiên cứu nhiều hơn và đánh giá trong thời gian dài hơn [169], [167].

4.3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu khi kết hợp các chỉ điểm

Ở bảng 3.21 cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của các chỉ điểm trong chẩn đoán ung thư gan, trong nghiên cứu của chúng tôi độ nhạy của GALAD trong chẩn đoán ung thư gan cao nhất (91,4%); trong khi độ nhạy của AFP 78,6% và độ nhạy của AFP-L3 chỉ có 72,9%. Về độ nhạy của chỉ số DCP(PIVKA-II) 82,9% vẫn cao hơn AFP và AFP-L3. Độ đặc hiệu cũng vậy chỉ điểm DCP(PIVKA-II) vẫn là cao nhất so với các chỉ điểm khác (78,6%); trong khi độ đặc hiệu của AFP là 62,3% và GALAD 61,4%. Khi chúng tôi kết hợp các chỉ điểm cho độ nhạy tăng lên rất nhiều; nếu kết hợp AFP+DCP(PIVKA-II) độ nhạy 92,9%; độ đặc hiệu 61,4%; nếu kết hợp AFP+AFP-L3 độ nhạy 90% và độ đặc hiệu là 60%; nếu chọn DCP(PIVKA-II)+AFP-L3: độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 71,4% hoặc AFP+DCP(PIVKA-II)+AFP-L3: cho độ nhạy, độ đặc hiệu là 95,7% và 60%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với một số nghiên cứu của các tác giả khác như theo Berhane S., và cộng sự khi thực hiện nghiên cứu ở Anh cho độ nhạy GALAD trong chẩn đoán HCC cao nhất (91,6%); độ đặc hiệu 89,7%. Độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP-L3 là 75,4% và 73,5%. Độ nhạy rất cao khi kết hợp 3 chỉ điểm AFP+DCP(PIVKA-II)+AFP-L3: 99,2%; trong khi độ đặc hiệu lại thấp hơn (50%). Ở đây có một đặc điểm chung cho nghiên cứu của Berhane S. khi thực hiện ở cả ba nước Anh, Nhật Bản và ở Đức chỉ số GALAD cho độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư gan cao nhất so với các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và (DCP)PIVKA-II [86]. Một nghiên cứu khác của Caviglia G.P., và cộng sự khi kết hợp các chỉ điểm AFP+AFP-L3+DCP(PIVKA-II) cho độ

nhạy cao hơn khi thực hiện đơn lẻ từng chỉ điểm 94,3% so với 81,1% (AFP); DCP:77,8% và AFP-L3 (84,9%) [153]. Theo nghiên cứu của Best J., và cộng sự khi kết hợp cả 3 chỉ điểm AFP +AFP-L3+DCP(PIVKA-II) sẽ cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao 80,6% so với từng chỉ điểm riêng lẻ AFP, DCP: 55,6% [170]. Theo nghiên cứu của Lu Z., và cộng sự cho độ nhạy độ đặc hiệu của AFP: 51,5%; 89,7; khi kết hợp với PIVKA-II độ nhạy, độ đặc hiệu lên đến 86,8% và 86,2% [171]. Theo tác giả Gentle I., và cộng sự khi nghiên cứu độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP, PIVKA-II đều cho kết quả như sau: độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP (60%; 77,2%) với điểm cắt AFP > 12ng/mL; PIVKA-II: 78,6% và 66,3% với PIVKA-II > 36mAU/mL; AFP+PIVKA-II: 92,5% và 51,4% [172]. Qua các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã nêu được vai trò quan trọng của các chỉ điểm ung thư cũng như ý nghĩa của mô hình GALAD về độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư gan đều cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Vì vậy để tăng khả năng phát hiện sớm trong chẩn đoán ung thư gan chúng ta nên thực hiện kết hợp ba chỉ điểm trên, kèm sử dụng mô hình GALAD cùng với phương tiện chẩn đoán hình ảnh nhằm tăng khả năng phát hiện sớm thì cơ hội điều trị thành công càng tăng.

4.4. KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN CỦA AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) HUYẾT THANH VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG KHÁC

4.4.1. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với kích thước khối u

Ở bảng 3.27 nồng độ trung bình AFP ở nhóm khối u có kích thước nhỏ hơn 5cm là $1501,9 \pm 2442$ ng/mL thấp hơn nồng độ trung bình AFP ở nhóm 5-10cm ($2695,6 \pm 7003,9$ ng/mL), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình nhóm khối u có kích thước 5-10cm thấp hơn nồng độ trung bình nhóm có khối u lớn hơn 10cm ($17437,1 \pm 40775$ ng/mL), và sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kích thước u càng

lớn, sự hiện diện AFP trong huyết thanh bệnh nhân càng cao, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả nồng độ AFP thấp ở những u có kích thước nhỏ và u càng lớn, nồng độ AFP càng tăng, tuy nhiên sự khác biệt về nồng độ AFP trên kích thước u khác nhau chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, bệnh nhân nhập viện điều trị với nhiều mức độ nặng nhẹ khác nhau và nồng độ của AFP có khoảng biến thiên rộng, từ đó nồng độ trung bình của AFP theo từng nhóm kích thước u thay đổi. Theo nghiên cứu của Yamamoto K., và cộng sự khi nghiên cứu 96 bệnh nhân HCC được chỉ định cắt gan, nồng độ trung bình AFP ở nhóm có kích thước u dưới 2cm thấp hơn nồng độ trung bình u có kích thước từ 2-5cm và cũng thấp hơn u có kích thước lớn hơn 5cm với các nồng độ 5(3-32) ng/mL; 7(4-384) ng/mL và 17,5(5,3-811,3) ng/mL, có sự tương quan thuận mức độ yếu về nồng độ AFP với các nhóm kích thước với $r_s = 0,25$; $p < 0,05$ [111]. Theo Lê Trọng Quý nồng độ trung bình nhóm u < 5cm là $8245,9 \pm 1765,32$ ng/mL thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm u từ 6-10cm ($1019,8 \pm 327,8$ ng/mL) và cũng thấp hơn nhóm u > 10cm ($9505,3 \pm 2385,5$ ng/mL) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [136]. Theo tác giả Durazo F. A., và cộng sự khi nghiên cứu 144 bệnh nhân HCC, chia nhóm nghiên cứu thành 4 nhóm, nhóm có kích thước u nhỏ hơn 3cm, nhóm từ 3-5cm, nhóm từ 5-10cm và nhóm > 10cm, nồng độ trung bình AFP của các nhóm này có sự khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cộng sự khi nghiên cứu giá trị chẩn đoán bộ ba chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan cho kết quả có mối tương quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kích thước khối u trên MRI/CT ở nhóm bệnh nhân với tương quan từ yếu đến trung bình [92],[158].

Khi xét thành phần phần trăm AFP-L3 của nhóm bệnh nhân HCC có kích thước khối u dưới 5 cm với nhóm bệnh nhân HCC có kích thước u từ 5-

10 cm cho kết quả gần tương đương nhau ($30,4 \pm 27,44$ % với $30,2 \pm 27,9$ %). Ở nhóm bệnh nhân có u kích thước từ 5-10cm có thành phần phần trăm AFP-L3 thấp hơn nhóm bệnh nhân có u lớn hơn 10cm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo tác giả Alsalloom M., và cộng sự năm 2016 thực hiện nghiên cứu cập nhật những chỉ điểm chẩn đoán ung thư gan, tác giả cho rằng AFP-L3 là đồng dạng chính của AFP trong huyết thanh bệnh nhân HCC và có thể phát hiện trong một phần ba số bệnh nhân có kích thước u dưới 3cm. Ở điểm cắt 10-15% độ nhạy thay đổi từ 75-96,9% và độ đặc hiệu 90-92%. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân HCC với khối u < 2cm, sử dụng giá trị ngưỡng AFP-L3 > 10% để chẩn đoán sự hiện diện của ung thư biểu mô tế bào gan. Trong ung thư gan, tế bào gan ác tính sản xuất AFP-L3 ngay cả ung thư ở giai đoạn sớm và đặc biệt ngay cả khi khối u phát hiện ở động mạch gan. AFP-L3 dương tính trong HCC sẽ có khả năng phát triển nhanh, di căn sớm. AFP-L3 đóng vai trò như một chất đánh dấu sự thanh thải sau điều trị và dự đoán tái phát khi AFP-L3 không giảm xuống dưới mức bình thường cho thấy bệnh còn sót lại. Khả năng tái phát HCC khi nồng độ AFP-L3 tăng lên trên 10% hoặc tăng sau khi AFP-L3 trở về bình thường bằng phương pháp hóa trị [173]. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý, thành phần phần trăm của nhóm u có kích thước < 5cm là $9,9 \pm 8,8$ % và nhóm u có kích thước từ 6-10cm là $23,6 \pm 17,6$ % và nhóm u > 10cm là $48,3 \pm 20,7$ %; có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u trên CT Scan với tỷ lệ AFP-L3 ($p < 0,01$) [136]. Theo nghiên cứu của Yamamoto K., và cộng sự nghiên cứu 96 bệnh nhân HCC được chia làm 3 nhóm: nhóm có u < 2cm, nhóm có u từ 2-5cm và nhóm > 5cm, thành phần phần trăm của AFP-L3 ở cả 3 nhóm không có sự tương quan với nhau [111]. Theo nghiên cứu Durazo F. A., cũng cho kết quả tương tự, thành phần phần trăm giữa các nhóm có khối u có kích thước khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [92].

Nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u có kích thước nhỏ hơn 5 cm là $721,9 \pm 958,7$ mAU/mL thấp hơn nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u có kích thước từ 5-10cm ($863,9 \pm 1368,4$ mAU/mL), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u có kích thước 5-10cm ($863,9 \pm 1368,4$ mAU/mL) thấp hơn nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) ở nhóm khối u > 10 cm là ($1179,8 \pm 592,3$ mAU/mL); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u < 5 cm, số bệnh nhân có nồng độ DCP(PIVKAII) < 40 mAU/mL có 6 trường hợp chiếm tỷ lệ 16,7% và nhóm lớn hơn 40mAU/mL có 30 trường hợp chiếm tỷ lệ 83,4%. Ở nhóm có kích thước từ 5-10 cm số bệnh nhân có nồng độ DCP(PIVKAII) < 40 mAU/mL có 6 trường hợp chiếm tỷ lệ 24% và nhóm lớn hơn 40mAU/mL có 19 trường hợp chiếm tỷ lệ 76%. Sự khác biệt về nồng độ ở nhóm bệnh nhân HCC có nồng độ nhỏ hơn 40 mAU/mL và nhóm bệnh nhân HCC > 40 mAU/mL có ý nghĩa thống kê ở các nhóm kích thước khối u. Ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II) có sự khác biệt ở các kích thước u, tuy nhiên sự khác biệt ở nhóm có kích thước u < 5 cm và từ 5-10cm chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn ít, ngoài ra sự biến thiên về nồng độ của DCP(PIVKA-II) trong nghiên cứu là rất lớn, vì vậy để khẳng định hơn nữa về nồng độ DCP(PIVKA-II) ở kích thước khối u cần nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Wang X., và cộng sự, tác giả nghiên cứu giá trị chẩn đoán của PIVKA-II trong giai đoạn sớm của HBV liên quan với ung thư gan, tác giả chọn giá trị chẩn đoán PIVKA-II > 32 mAU/mL, những bệnh nhân ung thư gan được chia ra hai nhóm PIVKA-II cao và PIVKA-II thấp và mối liên quan bệnh học giữa PIVKAII với đặc điểm ung

thư gan cho kết quả nồng độ PIVKA-II huyết thanh cao hơn ở nhóm có kích thước $u > 2\text{cm}$ với nhóm có kích thước $u < 2\text{cm}$, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,054$) [151]. Một nghiên cứu khác của Yamamoto K., và cộng sự, nghiên cứu nồng độ DCP ở 3 nhóm có kích thước $u < 2\text{cm}$, nhóm từ 2-5cm và nhóm bệnh nhân có kích thước $u > 5\text{cm}$ cho kết quả là có sự tương quan thuận mức độ trung bình về nồng độ DCP giữa các nhóm. Theo Ngô Thị Phương nghiên cứu nồng độ PIVKA-II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, nồng độ AFP, PIVKA-II ở bệnh nhân có 1 khối u tăng cao hơn nhóm nhiều hơn 1 khối u, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [111],[174].

4.4.2. Liên quan giữa các chỉ điểm AFP, DCP(PIVKA-II) và AFP-L3 với nhau ở nhóm bệnh nhân HCC trước điều trị

Ở bảng 3.22 nồng độ trung bình của AFP ở nhóm HCC $< 20\text{ng/mL}$ là $10,3\pm 7,1$ ng/mL thấp hơn nhóm HCC có nồng độ AFP $> 20\text{ng/mL}$ ($5058,9\pm 17362,7$ ng/mL); sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ở biểu đồ 3.9 có sự tương quan thuận, mức độ trung bình giữa nồng độ AFP với phần trăm của AFP-L3 với $r = 0,489$; $p < 0,001$. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Quý, nồng độ AFP-L3 tăng tỷ lệ thuận với nồng độ AFP, ở mức AFP từ 20-100 ng/mL chiếm tỉ lệ 16,9% có AFP-L3 đạt $4,33\pm 5,46$; ở mức từ 101-400 ng/mL chiếm tỉ lệ 32,31% có AFP-L3 đạt $49,26\pm 43,32$ và ở mức AFP > 400 ng/mL chiếm tỉ lệ 50,77% có AFP-L3 đạt $3553,05\pm 1372,19$; có mối liên quan giữa mức nồng độ AFP với nồng độ AFP-L3 cũng như tỉ lệ AFP-L3/AFP với $p < 0,01$ [133]. Theo tác giả Yamamoto K., và cộng sự, có sự tương quan yếu giữa chỉ điểm AFP với AFP-L3 ($r = 0,11$) [111]. Theo tác giả Park S. J., thực hiện nghiên cứu sự hữu ích khi kết hợp các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán HCC cho kết quả là có sự tương quan trung bình về nồng độ giữa AFP và AFP-L3 với $r = 0,735$; $p < 0,001$; kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi [146].

Ở bảng 3.23 nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm bệnh nhân HCC < 40mAU/mL là $22,4 \pm 10,6$ mAU/mL thấp hơn nồng độ trung bình nhóm DCP(PIVKAII) >40mAU/mL là $998,9 \pm 1123,8$ mAU/mL, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ở biểu đồ 3.10 có sự tương quan trung bình giữa AFP và DCP(PIVKA-II) với $r = 0,533$ và $p < 0,001$. Theo tác giả Yamamoto K., có sự tương quan yếu giữa nồng độ AFP với DCP ($r = 0,14$). Theo tác giả Park S. J., cho kết quả tương tự của chúng tôi, khi thực hiện nghiên cứu trên 288 bệnh nhân HCC và xét sự tương quan giữa nồng độ AFP với PIVKA-II cho kết quả có sự tương quan trung bình giữa AFP với PIVKA-II ($r = 0,422$; $p < 0,001$) [111],[149].

Ở bảng 3.24 phần trăm trung bình của AFP-L3 ở nhóm AFP-L3 < 10%: $2,45 \pm 2,95\%$ thấp hơn phần trăm trung bình nhóm AFP-L3 >10%: $(43,2 \pm 24,5)\%$; sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Park S. J., và cộng sự thực hiện nghiên cứu sự hữu ích khi kết hợp các chỉ điểm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán HCC cho kết quả là có sự tương quan trung bình về nồng độ giữa AFP-L3 và PIVKA-II với $r = 0,432$; $p < 0,001$.

4.4.3. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh với số lượng khối u

Ở bảng 3.28 thành phần phần trăm trung bình của AFP-L3 ở nhóm bệnh nhân có 1 khối u $29,5 \pm 27,4\%$ thấp hơn thành phần phần trăm trung bình nhóm HCC có 2 khối u ($38,8 \pm 30,9\%$) và cũng thấp hơn nhóm có 3 khối u ($42 \pm 26,8\%$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm 1 khối u $771,2 \pm 1160,2$ mAU/mL thấp hơn nhóm bệnh nhân có 2 khối u $987,05 \pm 821,1$ mAU/mL và thấp hơn nhóm có 3 khối u ($1056 \pm 866,7$ mAU/mL), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình của AFP ở nhóm có 1 khối u là $2339,4 \pm 5348,3$ ng/mL, nhóm 2 khối u là $15679,9 \pm 41307,3$ ng/mL

và nhóm có 3 khối u là $1661,1 \pm 1852,1$ ng/mL. Sự khác biệt về nồng độ giữa các nhóm về số lượng khối u chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Yamamoto K., và cộng sự thực hiện chia nhóm nghiên cứu 96 bệnh nhân HCC thành 3 nhóm, nhóm bệnh nhân có 1 khối u, nhóm bệnh nhân có 3 khối u và nhóm có nhiều hơn 3 khối u, nồng độ trung bình AFP lần lượt ở ba nhóm là $7,5(4-142,8)$ ng/mL; $10(4-126)$ ng/mL và $37(3-1998)$ ng/mL tuy nhiên sự khác biệt về nồng độ trung bình của AFP giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình ở chỉ điểm DCP nhóm 1 khối u cao hơn nhóm có 2 khối u ($70(19-414,8)$ mAU/mL so với $36(23-288)$ mAU/mL, nhóm 3 khối u: $164(17-459)$ mAU/mL). Với chỉ điểm AFP-L3 cũng cho kết quả tương tự, phần trăm trung bình AFP-L3 giữa các nhóm về số lượng khối u có sự khác biệt tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [111].

4.4.4. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) với AST ở nhóm HCC trước và sau điều trị

Ở bảng 3.29 với $AFP \geq 20$ ng/mL, $AST \leq 41$ U/L có 11 trường hợp chiếm tỉ lệ 20%, $AST > 41$ U/L có 44 trường hợp chiếm tỷ lệ 80%, sự khác biệt về hoạt độ nhóm có $AST > 41$ U/L với nhóm $AST \leq 41$ U/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi phần trăm trung bình AFP-L3 $> 10\%$ ở nhóm HCC, nhóm $AST > 41$ U/L có 40 trường hợp chiếm tỷ lệ 78,5%; $AST \leq 41$ U/L có 11 trường hợp chiếm tỷ lệ 21,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Và $DCP(PIVKAII) > 40$ mAU/mL, nhóm $AST > 41$ U/L có 43 trường hợp chiếm tỉ lệ 74,1%; với nhóm $AST \leq 41$ U/L có 15 trường hợp chiếm 25,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ở bảng 3.30 với $AFP \geq 20$ ng/ml, $AST > 41$ U/L có 37 trường hợp chiếm tỉ lệ 74%, $AST \leq 41$ U/L có 13 trường hợp chiếm tỷ lệ 26%, sự khác biệt về hoạt độ nhóm có $AST > 41$ U/L với nhóm $AST \leq 41$ U/L sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Khi phần trăm trung bình AFP-L3 $> 10\%$, nhóm $AST > 41$ U/L có 31 trường hợp chiếm

tỷ lệ 77,5%; $AST \leq 41U/L$ có 9 trường hợp chiếm tỷ lệ 22,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Và khi $DCP(PIVKAII) > 40mAU/mL$, nhóm $AST > 41U/L$ có 35 trường hợp chiếm tỷ lệ 68,6%; với nhóm $AST \leq 41 U/L$ có 16 trường hợp chiếm 31,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngoài ra ở biểu đồ 3.12, có sự tương quan thuận trung bình giữa nồng độ AFP với AST ở nhóm HCC sau điều trị với $r = 0,436$; $p < 0,001$.

4.5. SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) HUYẾT THANH TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ HCC

Ở bảng 3.34 nồng độ trung bình của AFP trước điều trị là $3977,1 \pm 15501$ ng/mL và sau điều trị là $1222,4 \pm 2881,9$ ng/mL; sự giảm này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Phần trăm trung bình của AFP-L3 trước điều trị $32,16 \pm 27,8$ % và sau điều trị 1 tháng: $23,43 \pm 24,5$ %, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nồng độ trung bình của $DCP(PIVKA-II)$ trước điều trị $831,5 \pm 1086,6$ mAU/mL, sau điều trị là $620,6 \pm 910,3$ mAU/mL, sự khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Lee Y. K., và cộng sự trên 115 bệnh nhân HCC được điều trị bằng phương pháp TACE tại bệnh viện Severance, Hàn Quốc và được đánh giá các chỉ điểm u sau điều trị 3-4 tuần bằng phương pháp TACE. Sau khi bệnh nhân được điều trị bởi TACE, đối với chỉ điểm AFP có đến 91(79,1%) bệnh nhân đáp ứng điều trị khi nồng độ AFP giảm 50% trị số cơ bản, và có đến 24(20,9) bệnh nhân là không đáp ứng điều trị khi nồng độ AFP không giảm dưới 50% trị số cơ bản. Chỉ điểm DCP có 77(66,9%) bệnh nhân đáp ứng điều trị, và 38(33,1%) bệnh nhân không đáp ứng điều trị [159]. Ở bảng 3.37 khi điều trị HCC bằng phương pháp RFA, sự khác biệt về thành phần phần trăm của AFP-L3 trước điều trị và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($28,8 \pm 28,7$ %; $17,7 \pm 21,4$ %; $p = 0,014$). Nồng độ trung bình của AFP, $DCP(PIVKA-II)$ trước và sau điều trị có khác biệt tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đối với phương pháp điều trị HCC bằng cắt gan, sự biến đổi nồng

độ trung bình của AFP trước và sau điều trị của hai chỉ điểm AFP, và DCP(PIVKA-II) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đối với phương pháp điều trị TOCE thì sự biến đổi của các chỉ điểm có khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của Toyoda H., và cộng sự nghiên cứu sự thay đổi độ nhạy cao của AFP về hiệu quả dự đoán những bệnh nhân ung thư gan sau cắt gan được thực hiện trên 187 bệnh nhân. Những bệnh nhân này được thực hiện xét nghiệm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị, cho kết quả là khi so sánh sự thay đổi phần trăm với nồng độ chỉ điểm trước và sau khi cắt gan có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$); giữa trước và sau khi cắt gan đối với chỉ điểm AFP $\geq 20\text{ng/mL}$ (AFP: 35,8% trước cắt gan và 16,6% AFP $\geq 20\text{ng/mL}$ sau cắt gan). Khi DCP $\geq 40\text{mAU/mL}$ có 50,3% trường hợp trước cắt gan, và sau cắt gan DCP giảm còn 7% trường hợp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Với AFP-L3 có 19,8% AFP-L3 $\geq 10\%$ trước cắt gan, sau cắt gan AFP-L3 còn 7% trường hợp AFP-L3 $> 10\%$ ($p < 0,001$) [137]. Theo tác giả Ma W. J., và cộng sự khi nghiên cứu 108 bệnh nhân HCC và các bệnh nhân này được xét nghiệm AFP trước và sau điều trị HCC một tháng bằng phương pháp cắt gan, được chia làm 3 nhóm, nhóm âm tính khi nồng độ chỉ điểm AFP $\leq 20\text{ng/mL}$ có 41 trường hợp; nhóm thấp khi nồng độ AFP từ 20-400ng/mL có 28 trường hợp. Và nhóm cao khi AFP $> 400\text{ng/mL}$ có 39 trường hợp, mức độ khác biệt về tế bào và sự xâm lấn vi mạch ở cả ba nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhiều thuật toán hồi quy được sử dụng trong nghiên cứu chỉ ra rằng đường kính khối u lớn hơn 5 cm và nồng độ AFP cao hơn 400 ng/mL tương quan chặt với tỉ lệ sống sót sau mổ HCC. Ngoài ra nghiên cứu chỉ ra rằng mức AFP huyết thanh trước phẫu thuật được xem là có giá trị dự đoán đặc điểm ác tính và tiên lượng ung thư gan. Ngoài ra những bệnh nhân HCC không có chống chỉ định phẫu thuật và AFP $< 20\text{ng/mL}$ có thể có lợi hầu hết các trường hợp ung thư gan nguyên phát được điều trị cắt gan. Trong khi các trường hợp bệnh nhân ung thư gan

với AFP huyết thanh $>20\text{ng/mL}$, cần thêm liệu pháp điều trị bên cạnh phẫu thuật cắt gan [175]. Đối với phương pháp điều trị HCC bằng TOCE, nồng độ AFP và thành phần phần trăm AFP-L3 sau điều trị 1 tháng có giảm so với trước điều trị, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thành phần phần trăm AFP-L3 sau điều trị thấp hơn trước điều trị, tuy nhiên sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê.

Khi khảo sát sự biến đổi về nồng độ của các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh tăng trên mức bình thường ở những bệnh nhân HCC ở bảng 3.35 và bảng 3.36 cho thấy chỉ điểm AFP tăng trước điều trị có 55 bệnh nhân, AFP-L3 có 51 bệnh nhân, DCP(PIVKA-II) tăng ở 58 bệnh nhân. Nồng độ 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị có giảm, tuy nhiên sự giảm có ý nghĩa thống kê thể hiện ở chỉ điểm AFP-L3% và DCP(PIVKA-II). Nồng độ AFP giảm chưa có ý nghĩa thống kê, nguyên nhân có thể do số mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, thời gian khảo sát sau điều trị còn ngắn và khoảng biến thiên nồng độ của các chỉ điểm lớn. Nhưng khi xét về số lượng bệnh nhân có chỉ điểm AFP giảm nồng độ sau điều trị có 45 bệnh nhân và số bệnh nhân tăng sau điều trị 10 bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Về chỉ điểm AFP-L3 cho kết quả khả quan, là sự giảm nồng độ sau điều trị so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê, số bệnh nhân có các chỉ điểm giảm nồng độ sau điều trị 42 bệnh nhân, chỉ có 9 bệnh nhân tăng nồng độ sau điều trị. Và chỉ điểm DCP(PIVKA II) cũng cho kết quả tương tự, sự giảm cũng có ý nghĩa thống kê về mặt nồng độ và cả số lượng bệnh nhân ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với nghiên cứu của tác giả Yamamoto K., và cộng sự khi nghiên cứu AFP, AFP-L3, DCP và GP73 như là chỉ điểm theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát của HCC. Kết quả sau một tháng điều trị cắt gan có 6/21 trường hợp chỉ điểm AFP, AFP-L3 dương tính và 4/50 trường hợp cho chỉ điểm DCP dương tính [111]. Qua đó chúng tôi thấy nồng độ của các chỉ

điểm giảm và số trường hợp bệnh nhân giảm nồng độ sau điều trị trên cả 3 phương pháp điều trị đều có ý nghĩa thống kê, đây là điểm quan trọng để các bác sĩ lâm sàng bước đầu có thể dựa vào nồng độ các chỉ điểm để đánh giá và theo dõi ở các phương pháp điều trị. Tuy nhiên về lâu dài cần phải nghiên cứu đánh giá thời gian sau điều trị dài hơn (3 tháng, 6 tháng và 1 năm...) để phát hiện ung thư gan tái phát.

Khi khảo sát số bệnh nhân được phân bố ở các mức nồng độ ở bảng 3.38 của chỉ điểm AFP < 20ng/ml; AFP: 20-400 ng/mL và AFP >400ng/mL cho kết quả là trước điều trị có 15 bệnh nhân có nồng độ AFP < 20ng/ml chiếm tỉ lệ 21,4%; có 25 bệnh nhân có AFP 20-400 ng/mL chiếm tỷ lệ 35,7% và 30 bệnh nhân có AFP > 400 ng/mL chiếm tỉ lệ 42,9% và sau điều trị số bệnh nhân có nồng độ AFP < 20 ng/ml tăng lên là 20 bệnh nhân. Sự tăng này là do những bệnh nhân có nồng độ AFP từ 20-400 và AFP > 400 ng/mL trở về bình thường (< 20 ng/ml). Đối với chỉ điểm AFP-L3 ở bảng 3.39 thì trước điều trị có 19 bệnh nhân có AFP-L3 < 10%, sau điều trị có 30 bệnh nhân có AFP-L3 < 10%, số bệnh nhân tăng này là do sau điều trị một số bệnh nhân có AFP-L3 10-50% và > 50% trở về bình thường (AFP-L3 < 10%). Với chỉ điểm DCP(PIVKA-II) ở bảng 3.40 trước điều trị có 12 bệnh nhân có nồng độ DCP(PIVKA-II) < 40mAU/mL chiếm 17,1%; có 17 bệnh nhân có DCP(PIVKAII) 40 - 400mAU/mL chiếm 24,3% và có 41 bệnh nhân có DCP(PIVKA II) > 400 mAU/mL. Tuy nhiên sau điều trị có 19 bệnh nhân có DCP(PIVKA-II) < 40 mAU/mL và 22 bệnh nhân có nồng độ 40-400 mAU/mL và có 29 bệnh nhân có DCP(PIVKA-II) > 400 mAU/mL; giảm 12 bệnh nhân.

Ở bảng 3.42 sau điều trị số trường hợp có nồng độ AFP giảm có 53 trường hợp, nồng độ AFP giảm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$; biên độ giảm trung bình là 35,47. Sau điều trị số trường hợp có nồng độ DCP(PIVKA-II) giảm có 45 trường hợp, nồng độ DCP(PIVKA-II) giảm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$; biên độ giảm trung bình là 35,56. Số trường hợp có nồng độ AFP-L3

giảm 46 trường hợp, nồng độ DCP(PIVKA-II) giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; biên độ giảm trung bình là 32,61. Theo nghiên cứu của Võ Duy Thuận và cộng sự nghiên cứu 108 bệnh nhân trên 18 tuổi phẫu thuật tại khoa u gan. Biên độ giảm của cả ba chỉ điểm từ 38,2% giảm còn 7,4% sau phẫu thuật một tháng. Việc phối hợp cả ba chất chỉ điểm khối u trước và sau mổ rất có ý nghĩa trong chẩn đoán và tiên lượng tái phát trong ung thư biểu mô tế bào gan. Do vậy cần có phát đồ theo dõi chặt chẽ đối với những bệnh nhân có nhiều chỉ điểm u tăng và những nghiên cứu điều trị phối hợp sau mổ những bệnh nhân này [157].

Hạn chế của nghiên cứu về việc đánh giá vai trò của 3 chỉ điểm ung thư trong theo dõi điều trị bệnh nhân là chỉ mới thực hiện được ở thời điểm một tháng, chưa đánh giá được sự tăng hay giảm của các chỉ điểm ung thư với hiệu quả điều trị như thời gian sống thêm, tiên lượng tử vong, diễn biến nặng, tiên lượng tái phát. Do hạn chế về nguồn lực nên số lượng bệnh nhân của chúng tôi đưa vào nghiên cứu chưa nhiều, cũng do chi phí thực hiện các xét nghiệm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) ở Việt Nam còn khá cao so với thu nhập của người dân Việt Nam, và việc hẹn bệnh nhân tái khám đúng thời gian trong nghiên cứu hay việc thực hiện các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT Scan, MRI đối với bệnh nhân vẫn còn hạn chế nên nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện ở thời điểm 1 tháng sau điều trị đợt đầu tiên. Các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) đã được đề xuất như một phương tiện góp phần chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng điều trị và tái phát bệnh lý ung thư biểu mô tế bào gan. Nên các nghiên cứu trong tương lai đánh giá thời gian dài hơn, theo dõi điều trị qua các chỉ điểm kết hợp CT Scan hoặc MRI. Chúng tôi hy vọng với kết quả bước đầu này có thể giúp phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ cao nhằm phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan ở giai đoạn sớm, và phần nào đánh giá điều trị ở 3 phương pháp RFA, TOCE, cắt gan ở bệnh nhân HCC.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 210 bệnh nhân, trong đó 70 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 70 bệnh nhân viêm gan B, C mạn hoặc xơ gan và 70 bệnh nhân là người bệnh thường khỏe mạnh tại Bệnh viện Trung ương Huế chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Nồng độ, độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

- Nồng độ trung bình chỉ điểm AFP, AFP-L3 và DCP(PIVKA-II) ở nhóm HCC cao hơn nhóm viêm gan mạn, xơ gan và nhóm người bình thường ($p < 0,001$).

- Với điểm cắt AFP $>14,62\text{ng/mL}$, độ nhạy AFP trong chẩn đoán HCC 88,6%; độ đặc hiệu 58,6%; AUC= 0,768.

- Ở điểm cắt AFP-L3 $>10,5\%$; độ nhạy AFP-L3 trong chẩn đoán HCC 72,9% và độ đặc hiệu 78,6%; AUC=0,793.

- Ở điểm cắt DCP(PIVKA-II) $>45\text{mAU/mL}$ cho độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán HCC cao nhất so với AFP, AFP-L3 (82,9% và 84,3%; AUC= 0,844).

- Khi kết hợp AFP+DCP(PIVKA-II) độ nhạy chẩn đoán HCC 92,9%; độ đặc hiệu 61,4%. AFP+AFP-L3: độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 60%; Khi DCP(PIVKA-II)+AFP-L3: độ nhạy 90,0%; độ đặc hiệu 71,4% và AFP+DCP(PIVKA-II)+AFP-L3: 95,7% và 60%.

2. Mối liên quan của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA II) với một số đặc điểm cận lâm sàng

- Nồng độ trung bình AFP ở nhóm $u < 5\text{cm}$ thấp hơn nhóm $u 5-10\text{cm}$ và thấp hơn nhóm $u >10\text{cm}$, tuy nhiên $p > 0,05$.

- Thành phần phần trăm AFP-L3 của nhóm u từ $5-10\text{cm}$ thấp hơn nhóm $u >10\text{cm}$ với $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình của DCP(PIVKA-II) ở nhóm $u < 5\text{cm}$ thấp hơn nhóm từ $5-10\text{cm}$ và thấp hơn nhóm khối $u >10\text{cm}$ với $p < 0,05$.

- Nồng độ trung bình DCP(PIVKA-II), AFP-L3% nhóm 1 khối u thấp hơn nhóm có 2 khối u và cũng thấp hơn nhóm có 3 khối u tuy nhiên $p > 0,05$.

- Trước điều trị có sự tương quan mức độ trung bình giữa nồng độ AFP với AFP-L3% ($r = 0,489$; $p < 0,001$) và DCP(PIVKA-II) ($r = 0,533$; $p < 0,001$).

- Có sự tương quan thuận, mức độ trung bình giữa PIVKA-II với AFP-L3 trước điều trị với $r = 0,466$; $p < 0,001$.

- Sau điều trị có sự tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ AFP với AFP-L3 ($r = 0,731$; $p < 0,001$).

- Sau điều trị có sự tương quan thuận, mức độ trung bình giữa DCP(PIVKA-II) với AST, AFP và AFP-L3

3. Sự biến đổi nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

- Sự giảm nồng độ của AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) trước điều trị với sau điều trị HCC một tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Khi điều trị HCC bằng phương pháp RFA, nồng độ trung bình của AFP, DCP(PIVKA-II) trước và sau điều trị không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thành phần phần trăm của AFP-L3 trước và sau điều trị HCC bằng phương pháp RFA khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Khi điều trị HCC bằng phương pháp cắt gan, sự giảm nồng độ AFP, DCP(PIVKA-II) sau điều trị có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,05$).

- Khi điều trị bằng phương pháp TOCE, nồng độ AFP và AFP-L3% sau điều trị giảm không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p > 0,05$).

- Ở những trường hợp tăng nồng độ chỉ điểm AFP-L3, DCP(PIVKA-II) thì sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Số bệnh nhân có nồng độ AFP giảm sau điều trị 53 trường hợp, biên độ giảm trung bình là 35,47ng/mL; nồng độ AFP giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Sau điều trị nồng độ DCP(PIVKA-II) có 45 trường hợp giảm, biên độ giảm trung bình 35,56mAU/mL; sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Sau điều trị số bệnh nhân có AFP-L3 giảm 46 trường hợp, biên độ giảm trung bình 32,61%; AFP-L3% giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này chúng tôi xin khuyến nghị như sau:

1. Các xét nghiệm chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) và thuật toán GALAD có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán ung thư gan và nhất là khi kết hợp nhiều chỉ điểm cùng một lúc. Vì vậy nên áp dụng thường quy các chỉ điểm và thuật toán này vào các đợt khám sức khỏe, kết hợp với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác để chẩn đoán sớm ung thư gan. Triển khai theo dõi định kỳ các chỉ điểm này trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ.

2. Sự biến đổi nồng độ các chỉ điểm AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) ở trước và sau điều trị HCC một tháng với cả ba phương pháp RFA, cắt gan, TOCE giảm có ý nghĩa vì vậy nên sử dụng phối hợp đồng thời các xét nghiệm này vào việc theo dõi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Gomes M.A., D.G. Priolli, J.G. Tralhao, et al (2013). Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 59(5), 514-524.
3. Torre L.A., F. Bray, R.L. Siegel, et al (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
4. Hann H.-W., D. Li, H. Yamada, et al (2014). Usefulness of highly sensitive AFP-L3 and DCP in surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with a normal Alpha-Fetoprotein. *J Med Microb Diagn*, 3(1), 1-6.
5. Nguyễn Bá Đức (2009). Dịch tễ học Ung thư. *NXB Y học, Hà Nội*, 11-21.
6. Tsuchiya N., Y. Sawada, I. Endo, et al (2015). Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(37), 10573-10579.
7. Behne T. and M.S. Copur (2012). Biomarkers for hepatocellular carcinoma. *International journal of hepatology*, 1-7.
8. Monsour Jr H.P., E. Asham, R.S. McFadden, et al (2013). Hepatocellular carcinoma: the rising tide from east to west-a review of epidemiology, screening and tumor markers. *Translational Cancer Research*, 2(6), 492-506.
9. Kumada T., H. Toyoda, T. Tada, et al (2014). High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology*, 49(3), 555-563.

10. Verslype C., O. Rosmorduc, P. Rougier, et al (2012). Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 23(7), 41-48.
11. Zhong J.-H., A.C. Rodríguez, Y. Ke, et al (2015). Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine*, 94(3), 1-14.
12. Mai Hồng Bằng (2016). Dịch tễ học, nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của ung thư biểu mô tế bào gan, *Ung thư biểu mô tế bào gan*, NXB Y học, Hà Nội, 17-62.
13. Hà Văn Mạo (2013). Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ ung thư gan nguyên phát, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 13-22.
14. Lê Sỹ Sâm (2015). Tình hình điều trị ung thư tại khoa ung bướu Bệnh viện Thống Nhất từ 1/2012-12/2014. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 39-47.
15. Nguyễn Út và cs (2017). Đánh giá tình hình bệnh nhân ung thư điều trị tại bệnh viện ung bướu Đà Nẵng giai đoạn 2013-2016. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 26-36.
16. Nguyễn Thị Như Tú (2015). Ghi nhận ung thư tại một số bệnh viện tỉnh Bình Định 2010-2012. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 17-23.
17. Sarin S., M. Kumar, G. Lau, et al (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10(1), 1-98.
18. Zamor P.J. (2017). Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *Journal of gastrointestinal oncology*, 8(2), 229-243.
19. Wen J., C. Song, D. Jiang, et al (2015). Hepatitis B virus genotype, mutations, human leukocyte antigen polymorphisms and their interactions in hepatocellular carcinoma: a multi-centre case-control study. *Scientific reports*, 5, 1-10.

20. Sengupta S. and N.D. Parikh (2017). Biomarker development for hepatocellular carcinoma early detection: current and future perspectives. *Hepatic oncology*, 4(4), 111-122.
21. Nguyễn Chấn Hùng, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh và cộng sự (2017). Virus viêm gan và ung thư gan. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, 7-14.
22. Lê Hữu Song (2010). Báo cáo tổng kết đề tài nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật sinh học phân tử trong phát hiện sớm và dự báo tiên lượng của ung thư tế bào gan nguyên phát trên bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B *Chương trình Khoa học Công nghệ cấp Nhà nước*, 1-33.
23. Phạm Hoàng Phiệt (2013). Viêm gan C và ung thư gan nguyên phát. *Ung thư biểu mô tế bào gan*, NXB Y học, Hà Nội, 57-66.
24. Baumert T.F., F. Jühling, A. Ono, et al (2017). Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC medicine*, 15(1), 1-10.
25. McGlynn K.A. and W.T. London (2011). The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clinics in liver disease*, 15(2), 223-243.
26. Rashed W.M., M.A.M. Kandeil, M.O. Mahmoud, et al (2020). Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Egypt: A comprehensive overview. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 32(1), 1-11.
27. Cicalese L., et al (2020). Hepatocellular Carcinoma (HCC) Guidelines Updated. *Medscape*, 1-7.
28. Bùi Thị Thanh Hà (2013). Aflatoxin và ung thư gan nguyên phát, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 76-89.
29. Phạm Hoàng Phiệt (2013). Xơ gan và ung thư gan nguyên phát, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 67-75.

30. Mauss et al (2020). Hepatology-A Clinical textbook. *Journal of Gastroenterology*, (10), 37-65
31. Sánchez-Luna S.A. and K.E. Brown (2017). Clinical burden of liver disease from hemochromatosis at an academic medical center. *Hepatology communications*, 1(5), 453-459.
32. Aleksandra, M. Ljubic, and D. Radojkovic (2012). Alpha-1-antitrypsin in pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepatitis monthly*, 12(10), 1-7.
33. Ferlay J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 49(6), 1374-1403.
34. Trần Văn Huy, Hà Văn Mạo (2013). Đặc điểm lâm sàng, sinh học và diễn biến tự nhiên của ung thư gan nguyên phát. *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, 25-43.
35. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2009). “CT Gan”, CT Bụng-chậu. NXB Đại học Quốc gia Tp Hồ Chí Minh, 90-123.
36. Hoàng Kỳ (2013). Siêu âm trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 177-187.
37. Willatt J., J.A. Ruma, S.F. Azar, et al (2017). Imaging of hepatocellular carcinoma and image guided therapies-how we do it. *Cancer Imaging*, 17(1), 1-10.
38. Charach L. (2017). Hepatocellular carcinoma, part 2: Clinical presentation and diagnosis. *EM J Hepatol*, 5(1), 81-88.
39. Nguyễn Phước Bảo Quân (2013). Hình ảnh siêu âm một số bệnh lý gan thường gặp, *Siêu âm bụng tổng quát*, NXB Đại học Huế, 143-163.
40. Bruix J., M. Reig, and M. Sherman (2016). Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), 835-853.

41. Cartier V. and C. Aubé (2014). Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Diagnostic and interventional imaging*, 95(7-8), 709-719.
42. Park H.J., B.I. Choi, E.S. Lee, et al (2017). How to differentiate borderline hepatic nodules in hepatocarcinogenesis: emphasis on imaging diagnosis. *Liver cancer*, 6(3), 189-203.
43. Sun X.-L., H. Yao, Q. Men, et al (2017). Combination of acoustic radiation force impulse imaging, serological indexes and contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of liver lesions. *World journal of gastroenterology*, 23(30), 5602-5609.
44. Choi J.-Y., J.-M. Lee, and C.B. Sirlin (2014). CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*, 273(1), 30-50.
45. Elsayes K.M., A.Z. Kielar, M.M. Agrons, et al (2017). Liver Imaging Reporting and Data System: an expert consensus statement. *Journal of hepatocellular carcinoma*, 4, 29-39.
46. Oğul H., M. Kantarcı, B. Genç, et al (2014). Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications. *Diagnostic and interventional radiology*, 20(5), 379-390.
47. Bae J.S., J.H. Kim, M.H. Yu, et al (2017). Diagnostic accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR for small hypervascular hepatocellular carcinoma and the concordance rate of Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS). *PloS one*, 12(5), 1-16.
48. Arif-Tiwari H., B. Kalb, S. Chundru, et al (2014). MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 20(3), 209-221.

49. You M.-W., S.Y. Kim, K.W. Kim, et al (2015). Recent advances in the imaging of hepatocellular carcinoma. *Clinical and molecular hepatology*, 21(1), 95-104.
50. Phan Sỹ An (2013). Chẩn đoán Ung thư gan nguyên phát bằng Y học hạt nhân, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 232-249.
51. Sacks A., P.J. Peller, D.S. Surasi, et al (2011). Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. *American Journal of Roentgenology*, 197(2), 260-265.
52. Mari Aparici C., S.C. Behr, Y. Seo, et al (2017). Imaging Hepatocellular Carcinoma With ⁶⁸Ga-Citrate PET: First Clinical Experience. *Molecular imaging*, 16, 1-4.
53. Ragheb S.R., A.M.A. Abelsamad, M.M. Abelkawy, et al (2020). Role of PET/CT in patients with unexplained rising alpha fetoprotein post HCC interventional management. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1), 1-8.
54. Mai Hồng Bằng (2016). Chẩn đoán và chẩn đoán giai đoạn trong ung thư biểu mô tế bào gan, *Ung thư biểu mô tế bào gan*, NXB Y học, Hà Nội, 77-136.
55. Bruix J. and M. Sherman (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022.
56. Heimbach J.K., L.M. Kulik, R.S. Finn, et al (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 67(1), 358-380.
57. Liver E.A.F.T.S.O.T., (2018). EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 69(1), 182-236.
58. Yamaguchi S., T. Kosaka, and S. Eguchi (2018). Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 4(50), 1-10.

59. Marrero J.A., L.M. Kulik, C.B. Sirlin, et al (2018). Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68(2), 723-750.
60. Kudo M., O. Matsui, N. Izumi, et al (2014). JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver cancer*, 3(3-4), 458-468.
61. Mlynarsky L., Y. Menachem, and O. Shibolet (2015). Treatment of hepatocellular carcinoma: Steps forward but still a long way to go. *World journal of hepatology*, 7(3), 566-576.
62. Kudo M., N. Izumi, N. Kokudo, et al (2011). Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Digestive diseases*, 29(3), 339-364.
63. Thái Doãn Kỳ (2016). Kết quả sống thêm lâu dài của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng phương pháp hóa tắc mạch với hạt vi cầu tải hóa chất. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(11), 143-150.
64. Lê Lộc (2013). Phương pháp đốt nhiệt cao tần trong điều trị ung thư gan nguyên phát, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, 363-372.
65. Attwa M.H. and S.A. El-Etreby (2015). Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*, 7(12), 1632-1651.
66. Shah D.R., S. Green, A. Elliot, et al (2013). Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World journal of gastrointestinal oncology*, 5(4), 71-80.

67. Thái Doãn Kỳ (2015). Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC BEADS, Viện nghiên cứu Khoa học Y dược Lâm sàng 108, Hà Nội.
68. Mai Hồng Bằng (2016). Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan ở người cao tuổi. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(11), 211-217.
69. Phạm Minh Thông (2013). Tắc mạch hóa dầu chọn lọc trong điều trị ung thư gan nguyên phát, *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, 373-380.
70. Nguyễn Tiến Thịnh và cộng sự (2016). Kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3cm bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(11), 232-238.
71. Dương Minh Thắng (2016). Hiệu quả của phương thức kết hợp tắc mạch hóa dầu với tiêm ethanol qua da trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(11), 192-197.
72. Phạm Thiệu Ngọc (2017). Các chỉ điểm ung thư và ứng dụng lâm sàng, NXB Y học, Hà Nội.
73. Kaushal K. e.a. (2014). Clinical Significance of Tumour Markers. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 8(2), 1005-1015.
74. Sharma S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 30(1), 1-8.

75. Qin L.-X. and Z.-Y. Tang (2002). The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 8(3), 385-392.
76. Wellmann A., P. Flemming, P. Behrens, et al (2001). High expression of the proliferation and apoptosis associated CSE1L/CAS gene in hepatitis and liver neoplasms: correlation with tumor progression. *International journal of molecular medicine*, 7(5), 489-494.
77. Akiba J., H. Yano, S. Ogasawara, et al (2001). Expression and function of interleukin-8 in human hepatocellular carcinoma. *International journal of oncology*, 18(2), 257-264.
78. Wada H., H. Nagano, H. Yamamoto, et al (2006). Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1a. *Liver International*, 26(4), 414-423.
79. Pestana R.C., M.M. Hassan, R. Abdel-Wahab, et al (2018). Clinical and prognostic significance of circulating levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 9(102), 37721-37732.
80. Bupathi M., A. Kaseb, and F. Janku (2014). Angiopoietin 2 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma treatment: current perspectives. *OncoTargets and therapy*, 7, 1927-1932.
81. Hornbeck P. (2017). Double-immunodiffusion assay for detecting specific antibodies. *Current protocols in immunology*, (1), 231-234.
82. Waggett B., S. Gannon, and B. McGorum (2015). Use of the Ouchterlony double immunodiffusion method to observe antigen/antibody interactions in serum taken from Equine Grass Sickness cases and Cograzers of Equine Grass Sickness. *Amersham Biosciences UK*, 1-7.

83. Bennett J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser (2014). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set. *Elsevier Health Sciences*, 1-2.
84. Kanwar S.S. and M.L. Verma (2008). Principles and applications of Immuno-diffusion, immuno-electrophoresis, immuno-fluorescence, ELISA, Western blotting, Minimal Inhibitory Concentration (MIC), Kirby-Bauer method and Widal test, *Research Gate*, 1-33.
85. Gan S.D. and K.R. Patel (2013). Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol*, 133(9), 1-3.
86. Berhane S., H. Toyoda, T. Tada, et al (2016). Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(6), 875-886.
87. Schütte K., C. Schulz, A. Link, et al (2015). Current biomarkers for hepatocellular carcinoma: Surveillance, diagnosis and prediction of prognosis. *World journal of hepatology*, 7(2), 139-149.
88. Mai Trọng Khoa (2017). Xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA II huyết thanh ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 418-424.
89. Kagebayashi C., I. Yamaguchi, A. Akinaga, et al (2009). Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis. *Analytical biochemistry*, 388(2), 306-311.
90. Choi J.Y., S.W. Jung, H.Y. Kim, et al (2013). Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(3), 339-346.

91. Yang T., H. Xing, G. Wang, et al (2019). A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B. *Clinical chemistry*, 65(12), 1543-1553.
92. Durazo F.A., L.M. Blatt, W.G. Corey, et al (2008). Des- γ -carboxyprothrombin, α -fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23(10), 1541-1548.
93. Satomura S. L.D. (2015). Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma (HCC): An update. *Advances in Cancer Biomarkers*, 867, 179-193.
94. Wong R.J., A. Ahmed, and R.G. Gish (2015). Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis-hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clinics in liver disease*, 19(2), 309-323.
95. Zhou L., J. Liu, and F. Luo (2006). Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(8), 1175-1181.
96. Xing H., C. Yan, L. Cheng, et al (2016). Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*, 37(12), 15447-15456.
97. Yu R., X. Xiang, Z. Tan, et al (2016). Efficacy of PIVKA-II in prediction and early detection of hepatocellular carcinoma: a nested case-control study in Chinese patients. *Scientific reports*, 6, 1-10.
98. Lim T.S., D.Y. Kim, K.-H. Han, et al (2016). Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 51(3), 344-353.
99. <https://www.fujirebio.com/system/files/private-media/file/2019-03/PIVKA-II%20biomarker%20information%20physician%20leaflet.pdf>

100. Toyoda H., T. Kumada, Y. Osaki, et al (2012). Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: A preliminary report. *Cancer science*, 103(5), 921-925.
101. Morimoto M., K. Numata, A. Nozaki, et al (2012). Novel Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein: a biomarker of hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low α -fetoprotein concentrations. *International journal of clinical oncology*, 17(4), 373-379.
102. Kondo Y., O. Kimura, and T. Shimosegawa (2015). Significant biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma. *Clinical journal of gastroenterology*, 8(3), 109-115.
103. Vũ Văn Khiên, Mai Hồng Bằng (2016). Giá trị của các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí y dược lâm sàng 108, Hội nghị khoa học chuyên đề ung thư gan toàn quốc lần thứ 1*, 11, 9-15.
104. Best J., H. Bilgi, D. Heider, et al (2016). The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 54, 1296-1305.
105. Nomura S. (2018). Use of the GALAD score for serological prediction of hepatocellular carcinoma. *UC San Diego: School of Medicine*, 1-8.
106. Yang J.D., B.D. Addissie, K.C. Mara, et al (2019). GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(3), 531-538.
107. Best J., L.P. Bechmann, J.-P. Sowa, et al (2020). GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(3), 728-735.

108. Wongjarupong N., G.M. Negron-Ocasio, R. Chaiteerakij, et al (2018). Model combining pre-transplant tumor biomarkers and tumor size shows more utility in predicting hepatocellular carcinoma recurrence and survival than the BALAD models. *World journal of gastroenterology*, 24(12), 1321-1331.
109. Roberts L.R. (2019). Current Status of the GALAD and BALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(12), 672-675.
110. Kaibori M., Y. Matsui, H. Yanagida, et al (2004). Positive status of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin: important prognostic factor for recurrent hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*, 28(7), 702-707.
111. Yamamoto K., H. Imamura, Y. Matsuyama, et al (2010). AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *Journal of gastroenterology*, 45(12), 1272-1282.
112. Xu X.-S., K. Qu, C. Liu, et al (2012). Highlights for α -fetoprotein in determining prognosis and treatment monitoring for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(48), 7242-7250.
113. Park W.-H., J.-H. Shim, S.-B. Han, et al (2012). Clinical utility of des- γ -carboxy prothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 23(7), 927-936.
114. Lee S., H. Rhim, Y.s. Kim, et al (2016). Post-ablation des-gamma-carboxy prothrombin level predicts prognosis in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Liver International*, 36(4), 580-587.

115. Park H. and J.Y. Park (2013). Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *BioMed research international*, 1-6.
116. Đào Việt Hằng. (2016). Đáng giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u, *Đại học Y Hà Nội*, Hà Nội.
117. Nguyễn Thị Băng Suong, Nguyễn Hữu Huy, Võ Thanh Thanh, Nguyễn Hoàng Bắc (2020). Giá trị của xét nghiệm Human Telomerase Reverse Transcriptase Messenger RNA và chỉ số GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, (496), 39-45.
118. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, *Số 3129/QĐ-BYT*, Hà Nội, 1-38.
119. Liver E.A.F.T.S.O.T. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 67(2), 370-398.
120. Terrault N.A., A.S. Lok, B.J. McMahon, et al (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.
121. Bộ Y tế (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B. 3310/QĐ-BYT ngày 29/7/2019/BYT, Hà Nội, 1-17.
122. Bộ Y tế (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus C, 5012/QĐ-BYT, 1-11.
123. Mai Hồng Bằng (2016). Chẩn đoán và chẩn đoán giai đoạn trong ung thư biểu mô tế bào gan. *Ung thư biểu mô tế bào gan*, NXB Y học, Hà Nội, 77-80.
124. Luo C.-L., Y. Rong, H. Chen, et al (2019). A Logistic Regression Model for Noninvasive Prediction of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma. *Technology in cancer research & treatment*, 18, 1-7.

125. www.wakodiagnosics.com (2012). Tas Wako DCP, AFP-L3. 1-12.
126. Chen J., G. Wu, and Y. Li (2018). Evaluation of serum des-gamma-carboxy prothrombin for the diagnosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Disease Markers*, 2018, 1-11.
127. dialog.roche.com/vn/vi/home.html (2017). https://pim-eservices.roche.com/eLD_SF/vn/vi/Documents/GetDocument?documentId=1c258a29-80c2-e811-2d93-00215a9b3428.
128. Bộ Y tế (2014). Đo hoạt độ ALT. *Hướng dẫn Quy trình Kỹ thuật chuyên ngành Hóa Sinh, số 320/QĐ-BYT*, 67-69.
129. Bộ Y tế (2014). Đo hoạt độ GGT, *Hướng dẫn Quy trình Kỹ thuật chuyên ngành Hóa Sinh, số 320/QĐ-BYT*, 218-220.
130. Bộ Y tế (2014). Định lượng Protein toàn phần. *Hướng dẫn Quy trình Kỹ thuật chuyên ngành Hóa Sinh, số 320/QĐ-BYT*. 372-374.
131. Bộ Y tế (2014). Định lượng Albumin huyết thanh. *Hướng dẫn Quy trình Kỹ thuật chuyên ngành Hóa Sinh, số 320/QĐ-BYT*, 36-37.
132. Bộ Y tế (2014). Định lượng Amoniac (NH₃). *Hướng dẫn Quy trình Kỹ thuật chuyên ngành Hóa Sinh, số 320/QĐ-BYT*, 45-48.
133. Bolboacă S.D., L. Jäntschi, A.F. Sestraş, et al (2011). Pearson-Fisher chi-square statistic revisited. *Information*, 2(3), 528-545.
134. Bur A.M., A. Holcomb, S. Goodwin, et al (2019). Machine learning to predict occult nodal metastasis in early oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 92, 20-25.
135. Chambless L.E. and G. Diao (2006). Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction. *Statistics in medicine*, 25(20), 3474-3486.
136. Lê Trọng Quý (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và nồng độ AFP-L3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, Học viện Quân Y, Hà Nội.

137. Toyoda H., T. Kumada, T. Tada, et al (2014). Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer medicine*, 3(3), 643-651.
138. Amoros R., R. King, H. Toyoda, et al (2019). A continuous-time hidden Markov model for cancer surveillance using serum biomarkers with application to hepatocellular carcinoma. *Metron*, 1-20.
139. Đậu Quang Liêu (2017). Đánh giá kết quả của AFP-L3 và PIVKA II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
140. Nguyễn Bảo Toàn, Nguyễn Thanh Tòng, Phan Thanh Hải (2016). Giá trị của các chỉ dấu sinh học AFP, AFP-L3, và DCP trong phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 445, 85-90.
141. Lưu Bích Ngọc (2018). Tiêu dùng rượu bia Việt Nam, một số kết quả điều tra quốc gia *NXB Đại học Kinh tế Quốc Dân*, 1-64.
142. Phạm Việt Cường, Nguyễn Hiền Vương (2016). Nghiên cứu về sử dụng rượu bia tại 3 tỉnh của Việt Nam năm 2013. *Tạp chí Y tế Công cộng*, 42, 20-26.
143. Nguyễn Văn Hương và cs (2017). Đánh giá kết quả bước đầu phẫu thuật cắt gan do u tại Bệnh viện Hữu Nghị Đa khoa Nghệ An. *Tạp chí Gan Mật Việt Nam*, 37, 86-90.
144. Trần Ngọc Anh và cs (2016). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư gan tại Bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên *Tạp chí y dược lâm sàng 108, Hội nghị khoa học chuyên đề ung thư gan toàn quốc lần thứ 1*, 11, 41-46.
145. Dương Minh Thắng, Mai Hồng Bằng, Đào Văn Long (2016). Hiệu quả của phương thức kết hợp tắc mạch hóa dầu với tiêm Ethanol qua da trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí y dược lâm sàng 108, Hội nghị khoa học chuyên đề ung thư gan toàn quốc lần thứ 1*, 11, 192-197.

146. Triệu Triệu Dương, Lê Văn Thành và cs (2016). Kết quả phẫu thuật cắt gan trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan qua 469 trường hợp tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí y dược lâm sàng 108, Hội nghị khoa học chuyên đề ung thư gan toàn quốc lần thứ 1*, 11, 89-95.
147. Osaki Y. and H. Nishikawa (2015). Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatology Research*, 45(1), 59-74.
148. Testino G., S. Leone, and P. Borro (2014). Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(43), 15943-15954.
149. Park S.J., J.Y. Jang, S.W. Jeong, et al (2017). Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 96(11), 1-9.
150. Myron J. T. et al (2019). Tumor growth rates and recurrence-free survival in chronic viral hepatitis patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res*, 5(36), 1-13.
151. Wang X., W. Zhang, Y. Liu, et al (2017). Diagnostic value of prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II) for early stage HBV related hepatocellular carcinoma. *Infectious agents and cancer*, 12(1), 1-8.
152. Nguyễn Khánh Trạch, Bùi Xuân Trường (2010). Thông báo đầu tiên về nghiên cứu giá trị PIVKAIi trong chẩn đoán ung thư gan ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm Virus viêm gan B, *Tạp chí Y học Thực hành*, 70(5), 88-97.
153. Caviglia G.P., M.L. Abate, E. Petrini, et al (2016). Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. *Hepatology Research*, 46(3), 130-135.

154. Best J., H. Bilgi, D. Heider, et al (2016). The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 54(12), 1296-1305.
155. Wang Nanya, Phan Hà Minh (2015). So sánh giá trị của các dấu ấn AFP, AFP-L3, GP73 trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 210-218.
156. Zakhary N.I., S.M. Khodeer, H.E. Shafik, et al (2013). Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of advanced research*, 4(6), 539-546.
157. Võ Duy Thuận, Hồ Sỹ Minh và cs (2019). Vai trò AFP, AFP-L3, PIVKAI trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan do ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 53, 62-70.
158. Mai Trọng Khoa và cs (2017). Giá trị chẩn đoán bộ ba chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 45, 82-87.
159. Lee Y.K., S.U. Kim, S.H. Ahn, et al (2013). Prognostic value of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin responses in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Bmc Cancer*, 13(1), 1-10.
160. Seo S.I., H.S. Kim, W.J. Kim, et al (2015). Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(13), 3928-3935.
161. Nguyễn Đăng Tùng, Lê Văn Don (2016). Nghiên cứu giá trị xét nghiệm PIVKA II, panel PIVKA II kết hợp với AFP trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. 11, 22-27.

162. Pan Y., J. Dai, X. Hua, et al (2019). The value of combined detection of PIVKA-II, AFP and AFP-L3 in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Acta medica mediterranea*, 35(5), 2793-2797.
163. Bose P. P., et al (2019). Advances in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res* 5,24 1-9.
164. Kudo M. (2012). Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance. *Liver cancer*, 1(3-4), 141-143.
165. Kokudo N., K. Hasegawa, M. Akahane, et al (2015). Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Research*, 45(2), 119-121.
166. Jan Best L.P.B., Jan-Peter Sowa, Svenja Sydor, Alexander Dechêne (2019). GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 1-29.
167. Johnson P.J. (2017). The BALAD-2 and GALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, 13(4), 231-233.
168. Aktie R. (2020). FDA grants Breakthrough Device Designation for Roche's Elecsys GALAD score to support earlier diagnosis of hepatocellular carcinoma. 1-4.
169. Roberts L.R. (2019). Current Status of the GALAD and BALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(12), 672-676.
170. Best J., L.P. Bechmann, J.-P. Sowa, et al (2019). GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3(18) 728-735.

171. Lu Z. and X. Wang (2020). Value of AFP and PIVKA-II in diagnosis of primary hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation. *Infectious Agents and Cancer*, 1-7.
172. Gentile I., A.R. Buonomo, R. Scotto, et al (2017). Diagnostic accuracy of PIVKA-II, alpha-fetoprotein and a combination of both in diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients affected by chronic HCV infection. *in vivo*, 31(4), 695-700.
173. AlSalloom A.A.M. (2016). An update of biochemical markers of hepatocellular carcinoma. *International journal of health sciences*, 10(1), 121-136.
174. Ngô Thị Phương, Trần Khánh Chi (2017). Nghiên cứu nồng độ PIVKA II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 458, 85-90.
175. Ma W.-j., H.-y. Wang, and L.-s. Teng (2013). Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World journal of surgical oncology*, 11(1), 1-7.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

DANH MỤC CÁC BÀI BÀO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. **Tôn Thất Ngọc**, Phạm Thiện Ngọc, Phạm Như Hiệp, Nguyễn Thanh Xuân, Trần Hữu An (2020). Xác định giá trị của Alpha-fetoprotein, Alpha-fetoprotein-lens 3 và Des-gamma-carboxy Prothrombin trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học thực hành*, 2(1126), 45-48.
2. **Tôn Thất Ngọc**, Phạm Thiện Ngọc (2020). Khảo sát sự biến đổi nồng độ AFP, AFP-L3, DCP(PIVKA-II) huyết thanh trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học thực hành*, 4(1130), 30-34.
3. **Tôn Thất Ngọc**, Phạm Thiện Ngọc (2020). Khảo sát mối liên quan của các marker AFP, AFP-L3 VÀ DCP(PIVKA-II) với đặc điểm khối u gan và enzyme AST, ALT ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan”, *Tạp chí Y học thực hành*, 6(1135), 41-46.

PHỤ LỤC 2
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số:.....

I. Phần hành chính:

Họ và tên:.....Năm sinh.....Giới.....

Địa chỉ:.....

.....Số ĐT:.....

Nghề nghiệp:.....

Ngày vào viện:.....Số nhập viện.....

Lý do vào viện:.....

II. Phần bệnh sử:

Thời gian khởi bệnh nhà:.....ngày.....

Tiền sử cá nhân:.....

Tiền sử gia đình.....

Triệu chứng cơ năng:

	Có	Không
Mệt mỏi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vàng da, mắt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đau tức vùng gan:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sụt cân:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Đầy bụng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chán ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Triệu chứng thực thể:

	Có	Không
Sạm da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da, niêm mạc vàng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gan, lách to	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bệnh não gan:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. Kết quả cận lâm sàng trước điều trị:

- Mạchl/phút, Nhiệt độ:.....⁰C, Huyết áp.....mmHg
 - Tổng phân tích tế bào máu:
 - + RBC:.....M/ μ L. WBC:K/ μ L. HGB:g/dL.
 - + HCT:%. PLT: K/ μ L. NEU:K/ μ L.
 - + LYM: K/ μ L.
 - Đông máu
 - + Tỷ prothrombin: PT:.....giây(s). PT%.....%. INR.....
 - Hóa Sinh - Miễn dịch
 - +AFP:.....ng/mL. AFPL3..... %. DCP(PIVKAI):.....mAU/mL
 - + Ure.....mmol/L. Creatinin:..... μ mol/L
 - + Protein..... g/L. Albumin.....g/L.
 - + GOT.....U/L. GPT.....U/L. GGTU/L
 - + Total Bilirubin..... μ mol/L. Direct Bilirubin..... μ mol/L
 - + NH₃:..... μ mol/L. HBsAg:..... Anti HCV:.....
 - + HBV DNA :..... HCV RNA.....
 - Siêu âm :
 - + Vị trí khối u :
 - Thùy phải
 - Thùy trái
 - Cả hai thùy
 - + Số lượng u :
 - 1 khối u
 - 2 khối u
 - ≥ 3 khối u
 - + Kích thước khối u:
 - < 5cm
 - 5-10cm
 - >10cm
- Phương pháp điều trị: TOCE RFA CẮT GAN

IV. Kết quả sau điều trị một tháng:

Diễn tiến lâm sàng sau can thiệp

	Có	Không
Hội chứng tắc mạch: Đau vùng gan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sốt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mệt mỏi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Buồn nôn, nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Đáp ứng lâm sàng sau 1 tháng điều trị

	Có	Không
+ Tốt: cải thiện các triệu chứng so với trước điều trị	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Ăn ngủ tốt hơn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Tăng cân	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Giảm đau nhứt vùng gan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Như cũ: không thay đổi triệu chứng lâm sàng và thể trạng kém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Triệu chứng mới xuất hiện hoặc nặng hơn so với trước can thiệp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Tổng phân tích tế bào máu:

+ RBC:M/ μ L. WBC:K/ μ L. HGB:g/dL.

+ HCT:%. PLT: K/ μ L. NEU:K/ μ L.

+ LYM: K/ μ L.

-Đông máu:

+ Tỷ prothrombin: PT:.....giây(s). PT%.....%. INR.....

- Hóa Sinh máu:

+AFP:..... ng/mL. AFPL3.... %. DCP(PIVKAI):.....mAU/mL

+ Ure.....mmol/L. Creatinin:..... μ mol/L

+ Protein..... g/L. Albumin.....g/L.

+ GOT.....U/L. GPT.....U/L. GGTU/L

+ Total Bilirubin..... μ mol/L. Direct Bilirubin..... μ mol/L

+ NH₃:..... μ mol/L.

-Kết quả siêu âm:

+ Vị trí khối u : Thùy phải

Thùy trái

Cả hai thùy

+ Số lượng u : 1 khối u

2 khối u

≥ 3 khối u

+ Kích thước khối u:

< 5cm

5-10cm

>10cm

Ngàytháng..... năm 20...

Người thực hiện