

## NGŨỜNG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CỦA AFP Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH GAN MẠN TÍNH

NGUYỄN THỊ LẬP - Trường Đại học Dược Hà Nội  
BÙI BÁ MINH - Học Viện Quân Y

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma - HCC) là loại ung thư phổ biến đứng thứ năm và là nguyên nhân đứng thứ ba gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Mỗi năm có khoảng 625.000 ca mới mắc và 600.000 người bị tử vong do HCC<sup>[1]</sup>.

Alpha-fetoprotein (AFP) do Abelev phát hiện năm 1963 cho đến nay vẫn là một chất chỉ điểm tốt nhất cho HCC theo các hướng dẫn quản lý HCC ở các nước trên thế giới nhất là trong vấn đề sàng lọc HCC ở các đối tượng có nguy cơ cao như bệnh nhân xơ gan và viêm gan mạn bởi tính đặc hiệu khối u và tính kinh tế của xét nghiệm định lượng AFP huyết thanh so với các chất chỉ điểm HCC khác<sup>[5], [6]</sup>. Tuy nhiên, giá trị của AFP trong chẩn đoán HCC còn nhiều băn khoăn và chưa thống nhất giữa các tác giả. Theo một số tác giả việc chọn mức chẩn đoán có ý nghĩa của AFP còn phụ thuộc vào tần suất mắc bệnh, yếu tố nguy cơ, đặc điểm bệnh gan trước đó và yếu tố chủng tộc<sup>[3]</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên các nhóm bệnh nhân người Việt Nam nhằm mục tiêu tìm ngưỡng chẩn đoán HCC ở bệnh nhân Việt Nam có bệnh gan mạn tính (gồm xơ gan và viêm gan mạn).

**Từ khóa:** Alpha-fetoprotein (AFP); Hepatocellular carcinoma (HCC).

### SUMMARY

Subject was studied in 66 patients with hepatocellular carcinoma (hepatocellular carcinoma - HCC); 61 patients with cirrhosis and 27 patients with chronic hepatitis. All patients were quantified Alpha-fetoprotein (AFP) serum at least 01 times. Research results show that: the best cut-off point of AFP to confirm the diagnosis of HCC in patients with chronic liver disease (cirrhosis and chronic hepatitis) is 100 ng/ml with a sensitivity of 60.6% (95% CI = 47.8 - 72.4%); specificity was 98.9% (95% CI = 93.8 to 100%).

**Keywords:** Alpha-fetoprotein (AFP), Hepatocellular carcinoma (HCC).

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Đối tượng

Nhóm bệnh: 66 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định HCC được điều trị tại khoa nội tiêu hóa – bệnh viện 103 từ tháng 01 đến tháng 12 năm 2011.

Nhóm chứng bệnh: 88 bệnh nhân được chẩn đoán xác định có bệnh gan mạn tính (gồm 61 bệnh nhân xơ gan và 27 bệnh nhân viêm gan mạn) được điều trị tại khoa nội tiêu hóa – bệnh viện 103 từ tháng 9 đến tháng 12 năm 2011.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp hồi cứu – mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân đều được làm xét nghiệm định lượng AFP. Dùng phương pháp miễn dịch hóa phát quang có sử dụng vi hạt nhiễm từ CMIA (Chemiluminescent Magnetic Immunoassay) để định lượng AFP trên máy Architect 16200 (hãng Abbott – Mỹ).

## 3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0 và Medcalc v12.3.0. Biến có phân bố chuẩn: so sánh 2 giá trị trung bình (mean) bằng t-test; so sánh giá trị trung bình nhiều hơn 2 nhóm dùng kiểm định ANOVA 1 chiều. Biến có phân bố không chuẩn: so sánh 2 giá trị trung vị (median) bằng test Mann-Whitney; so sánh giá trị trung vị nhiều hơn 2 nhóm dùng kiểm định ANOVA Kruskal-Wallis 2 phía.

Sử dụng kiểm định  $\chi^2$  để so sánh tỉ lệ giữa các nhóm. Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic); diện tích dưới đường cong ROC (Area Under ROC – AUROC); Độ nhạy (Sensitivity - Se); Độ đặc hiệu (Specificity - Sp); Giá trị dự đoán dương tính (Positive Predictive Value - PPV); Giá trị dự đoán âm tính (Negative Predictive Value - NPV); Tỉ số khả dĩ (Likelihood Ratio -LR) để xác định điểm cắt (cut-off point) tối ưu của AFP cho chẩn đoán HCC ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính (xơ gan, VGM). Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm về tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi và giới tính trung bình của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1. Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình; mean (95% khoảng tin cậy: 95% CI); tuổi thấp nhất (min); tuổi cao nhất (max) (biến tuổi có phân bố chuẩn).

Bảng 1. Tuổi của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu

| Nhóm bệnh nhân | n  | Tuổi (năm)  |     |     | Giới tính (n; %)           |               |              |
|----------------|----|---|-----|-----|----------------------------|---------------|--------------|
|                |    | (mean; 95% CI)                                      | min | max | Nam                        | Nữ            | Tỉ lệ nam/nữ |
| HCC (1)        | 66 | 58,5<br>(55,3 - 61,8)                               | 19  | 88  | 55<br>(83,3%)              | 11<br>(16,7%) | 5,0          |
| Xơ gan (2)     | 61 | 53,7<br>(50,5 - 56,8)                               | 28  | 89  | 53<br>(86,9%)              | 8<br>(13,1%)  | 6,6          |
| VGM (3)        | 27 | 49,3<br>(43,8 - 54,7)                               | 27  | 80  | 25<br>(92,6%)              | 2<br>(7,4%)   | 12,5         |
|                |    | $p_{1,2} = 0,034; p_{1,3} = 0,002; p_{2,3} = 0,140$ |     |     | $\chi^2 = 1,418; p = 0,49$ |               |              |

Nhóm HCC có tuổi trung bình cao nhất (58,5 tuổi), cao hơn nhóm xơ gan (53,7 tuổi) và nhóm viêm gan mạn (49,3 tuổi) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với tiến trình diễn biến của bệnh từ viêm gan mạn đến xơ gan rồi HCC.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ nam nữ ở các nhóm nghiên cứu ( $p = 0,49 > 0,05$ ). Tuy nhiên, ở cả ba nhóm nghiên cứu nam giới đều chiếm tỉ lệ lớn hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ). Điều này có thể giải

thích vì sự tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ như nhiễm siêu vi viêm gan, uống rượu, hút thuốc ... ở nam giới cao hơn nữ giới. Do đó, ở nam giới mắc các bệnh gan cao hơn ở nữ giới.

### 2. Ngưỡng của AFP trong chẩn đoán HCC

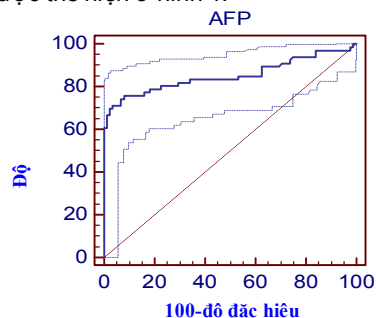
Nồng độ AFP ở các nhóm nghiên cứu được thể hiện ở bảng 2. Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung vị (median) và giá trị nhỏ nhất (min); giá trị lớn nhất (max) (nồng độ AFP có phân bố không chuẩn).

Bảng 2. Nồng độ AFP ở các nhóm nghiên cứu

| Nhóm bệnh nhân | n  | CAFP (ng/ml) |      |            | p kiểm định Mann-Whitney  |
|----------------|----|--------------|------|------------|---|
|                |    | median       | min  | max        |   |
| HCC (1)        | 66 | 221,9        | 1,5  | 64,75<br>2 | $p_{1,2} < 0,0001$<br>$p_{1,3} < 0,0001$<br>$p_{2,3} = 0,81 > 0,05$ |
| Xơ gan (2)     | 61 | 7,1          | 1,54 | 107,3<br>5 |   |
| VGM (3)        | 27 | 6,8          | 1,18 | 41,5       |   |

Nồng độ AFP ở nhóm HCC (221,9 ng/ml) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm xơ gan (7,1 ng/ml) và nhóm viêm gan mạn (6,8 ng/ml) ( $p < 0,0001$ ). Tuy nhiên, sự khác nhau nhóm xơ gan và VGM không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,81 > 0,05$ ).

Bệnh gan mạn tính (xơ gan và VGM) có nguy cơ cao dẫn đến HCC. ở đây chúng tôi xác định ngưỡng (cut – off point) của AFP để phân biệt HCC và các bệnh gan mạn tính. Đường cong ROC của nồng độ AFP phân biệt giữa HCC và nhóm bệnh gan mạn tính được thể hiện ở hình 1.



Hình 1. Đường cong ROC cho nồng độ AFP để phân biệt giữa HCC và bệnh gan mạn tính

Dùng chỉ số Youden ( $J = \text{Youden index}$ ) để xác định ngưỡng của AFP sao cho tổng độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) cao nhất ( $J = \max(\text{Se} + \text{Sp} - 1) = 0,678$  hay 67,8%) là 38,1 ng/ml (Diện tích dưới đường cong AUROC = 0,85 (95% CI = 0,79-0,9);  $p < 0,0001$ ). Tại điểm cắt này có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 71,2% (95% CI = 58,7-81,7%) và 96,6% (95% CI = 90,4-99,3%). Tuy nhiên, giá trị dự đoán dương tính (PPV) và giá trị dự đoán âm tính (NPV) thay đổi khi tần suất mắc bệnh thay đổi. PPV và NPV được điều chỉnh với tỉ lệ mắc 5%, 10%, và 20%. Sở dĩ chúng tôi lựa chọn tỉ lệ điều chỉnh này là do: Thứ nhất, nguy cơ hàng năm phát triển HCC ở những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính là khoảng 5% (1-7%). Thứ hai, tỉ lệ mắc đã được công bố trong khoảng 7,4-23% tìm thấy HCC qua mổ tử thi ở nhóm bệnh nhân có bệnh gan mạn

tính<sup>[8]</sup>. Thứ 3, tỉ lệ mắc HCC trên tổng số (nhóm HCC và bệnh gan mạn tính) trong nghiên cứu của chúng tôi là 42,9%.

Chúng tôi tính toán ở sáu điểm cắt khác nhau của AFP: 8,04 ng/ml (giới hạn trên bình thường); 20 ng/ml; 38,1 ng/ml; 100ng/ml, 200ng/ml và 350 ng/ml (ngưỡng đo của máy). Se; Sp; LR tại 6 điểm cắt được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Độ nhạy, độ đặc hiệu và tỉ lệ khả dĩ tại sáu điểm cắt của AFP

| Điểm cắt AFP (ng/ml) | Se % (95%CI)     | Sp % (95% CI)      | LR (+) (95% CI) | LR (-) (95% CI) |
|----------------------|------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| ≥ 8,04               | 83,3 (72,1-91,4) | 58,0 (47,0-68,4)   | 2,0 (1,5-2,6)   | 0,3 (0,2-0,5)   |
| ≥ 20                 | 75,8 (63,6-85,5) | 85,2 (76,1-91,9)   | 5,1 (3,1-8,6)   | 0,3 (0,2-0,4)   |
| ≥ 38,1               | 71,2 (58,7-81,7) | 96,6 (90,4-99,3)   | 21,0 (6,8-64,2) | 0,3 (0,2-0,4)   |
| ≥ 100                | 60,6 (47,8-72,4) | 98,9 (93,8-100,0)  | 53,3 (7,5-378)  | 0,4 (0,3-0,5)   |
| ≥ 200                | 51,5 (38,9-64,0) | 100,0 (95,9-100,0) |                 | 0,5 (0,4-0,6)   |
| ≥ 350                | 45,5 (33,1-58,2) | 100,0 (95,9-100,0) |                 | 0,6 (0,4-0,7)   |

Nồng độ AFP ở các điểm cắt 8,04 và 20 ng/ml có độ nhạy khá cao (83,3% và 75,8% tương ứng) nhưng có độ đặc hiệu và tỉ số khả dĩ dương thấp. Điểm cắt 38,1 ng/ml có độ đặc hiệu cao 96,6% và tỉ lệ khả dĩ dương là 21,0 nhưng đều thấp hơn tại điểm cắt 100 ng/ml (độ đặc hiệu cao tới 98,9% và tỉ số khả dĩ dương cao 53,3). Độ nhạy tại điểm cắt 38,1 là 71,2% cao hơn so với điểm cắt 100 ng/ml (60,6%). Cả hai điểm cắt 200 và 350 ng/ml đều đạt độ đặc hiệu 100%, tuy nhiên độ nhạy tại hai điểm cắt này (51,5% và 45,5%; tương ứng) thấp hơn tại điểm cắt 100 ng/ml (60,6 %).

PPV và NPV tại 6 điểm cắt và theo các tỉ lệ điều chỉnh được chỉ ra trong bảng 4.

Bảng 4. PPV và NPV của AFP cho chẩn đoán HCC

| Điểm cắt AFP | Tỉ lệ HCC % | PPV % (95% CI)   | NPV % (95% CI)   |
|--------------|-------------|------------------|------------------|
| ≥ 8,04       | 42,9        | 59,8 (49,0-69,9) | 82,3 (70,5-90,8) |
|              | 20,0        | 33,1 (22,8-44,8) | 93,3 (85,1-97,8) |
|              | 10,0        | 18,1 (9,9-29,0)  | 96,9 (90,5-99,5) |
|              | 5,0         | 9,4 (3,7-19,1)   | 98,5 (93,2-99,9) |
| ≥ 20         | 42,9        | 79,4 (67,3-88,5) | 82,4 (73,0-89,6) |
|              | 20,0        | 56,2 (39,8-71,6) | 93,4 (87,1-97,2) |
|              | 10,0        | 36,3 (20,1-55,1) | 96,9 (92,1-99,2) |

|        |      |                    |                  |
|--------|------|--------------------|------------------|
|        | 5,0  | 21,3 (8,0-41,2)    | 98,5 (94,6-99,8) |
| ≥ 38,1 | 42,9 | 94,0 (83,5-98,8)   | 81,7 (72,9-88,6) |
|        | 20,0 | 84,0 (64,4-95,3)   | 93,1 (87,2-96,8) |
|        | 10,0 | 69,9 (41,5-90,2)   | 90,8 (92,3-99,0) |
|        | 5,0  | 52,4 (20,5-83,0)   | 98,5 (94,8-99,8) |
| ≥ 100  | 42,9 | 97,6 (87,1-99,9)   | 77,0 (68,1-84,4) |
|        | 20,0 | 93,2 (72,6-99,6)   | 90,9 (84,7-95,2) |
|        | 10,0 | 86,0 (51-99,1)     | 95,8 (91,0-98,4) |
|        | 5,0  | 74,4 (28,1-98)     | 97,9 (94,1-99,6) |
| ≥ 200  | 42,9 | 100,0(89,7-100,0)  | 73,3 (64,5-81,0) |
|        | 20,0 | 100,0 (78,2-100,0) | 89,2 (82,8-93,8) |
|        | 10,0 | 100,0(59,0-100,0)  | 94,9 (90,0-97,9) |
|        | 5,0  | 100,0 (29,2-100,0) | 97,5 (93,6-99,4) |
| ≥ 350  | 42,9 | 100,0 (88,4-100,0) | 71,0 (62,1-78,8) |
|        | 20,0 | 100,0 (75,3-100,0) | 88,0 (81,4-92,9) |
|        | 10,0 | 100,0 (54,1-100,0) | 94,3 (89,2-97,4) |
|        | 5,0  | 100,0 (29,2-100,0) | 97,2 (93,1-99,2) |

Các điểm cắt AFP 8,04; 20; và 38,1 ng/ml, PPV giảm nhiều từ tỉ lệ HCC cao nhất 42,9% đến tỉ lệ thấp nhất 5% (từ 59,8% xuống 9,4% đối với điểm cắt 8,04 ng/ml; từ 79,4% xuống 21,3% đối với điểm cắt 20 ng/ml; từ 94,0% xuống 52,4% đối với điểm cắt 38,1 ng/ml). Giá trị PPV tại tỉ lệ HCC thấp nhất 5% đạt 74,4% tại điểm cắt AFP 100 ng/ml và tới 100% ở các điểm cắt AFP 200 và 350 ng/ml. Tuy nhiên, giá trị NPV ở điểm cắt ≥ 100 ng/ml cao hơn so với 2 điểm cắt còn lại. Tăng điểm cắt AFP lên 200 ng/ml thậm chí trên 350 mg/ml không cải thiện độ chính xác cho test chẩn đoán HCC được chỉ ra trong bảng 3 (có tổng độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, ngưỡng 38,1 ng/ml của AFP có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho chẩn đoán HCC. Tuy nhiên, tại ngưỡng này kết quả chưa điều chỉnh theo tỉ lệ mắc của HCC ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính. Do đó, giá trị cắt tốt nhất cho khẳng định chẩn đoán HCC ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính của AFP là 100 ng/ml.

Kết quả nghiên cứu này cũng tương đối phù hợp với một số kết quả nghiên cứu trước. Faisal M. Sanai và cộng sự (2010)<sup>[3]</sup> cho thấy ngưỡng 11,7 ng/ml của AFP có tổng độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất trong chẩn đoán HCC. Điểm cắt 100 ng/ml của AFP là giá trị tốt nhất cho khẳng định chẩn đoán HCC ở BN xơ

gan. Theo kết quả nghiên cứu của Franco Trevisani và cộng sự (2001) [4], ngưỡng 16 ng/ml của AFP có tổng độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất trong chẩn đoán HCC. Điểm cắt 100 ng/ml của AFP là giá trị tốt nhất cho khẳng định chẩn đoán HCC ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính.

Tuy nhiên, Mindie H. Nguyen và cộng sự (2002) [7] chỉ ra điểm cắt tốt nhất của AFP là 200 ng/ml cho khẳng định chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan có nhiễm HCV. Trong nghiên cứu này, các tác giả còn đánh giá giá trị chẩn đoán của AFP đối với các bệnh nhân có chủng tộc khác nhau. AFP nhạy cảm cho chẩn đoán HCC ở người Mỹ gốc Phi (African American) hơn là những người Mỹ gốc không Phi (Non- African American (như người da trắng, châu Á, Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của một số tác giả chỉ ra có thể có sự khác nhau trong ý nghĩa về nồng độ AFP để chẩn đoán HCC khi xem xét ở các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ trên nền bệnh gan khác nhau và chủng tộc khác nhau.

#### **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính (xơ gan và viêm gan mạn), ngưỡng của AFP để chẩn đoán HCC là 100 ng/ml với độ nhạy là 60,6% (95%CI = 47,8-72,4%) và độ đặc hiệu là 98,9% (95%CI = 93,8-100%).

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. El-Serag H. B. and Rudolph K. L. (2007), "Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis", *Gastroenterology* 132(7): 2557–2576.
2. Evi N. D. and Joris R. D. (2008), "Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: New aspects and applications", *Clinica. Chimica. Acta.* 395:19–26.
3. Faisal M. S. Sobki S., and Bzeizi K. I. (2010), "Assessment of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Middle Eastern patients", *Dig. Dis. Sci.* 55: 3568-3575.
4. Franco T., et al. (2001), "Serum a-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status", *Journal of Hepatology* 34: 570-575.
5. Jordi B. and Morris S. (2005), "Management of Hepatocellular Carcinoma - AASLD practice guideline", *Hepatology* 42: 1208-1236.
6. Masao O., et al (2010), "Guidelines: Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma", *Hepatol. Int.* 4: 439–474.
7. Mindie H. N., et al. (2002), "Racial differences in effectiveness of a-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis", *Hepatology* 36: 410-417.
8. Oscar A., et al. (2007), "The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis", *BMC Cancer*, 7:28; doi: 10.1186/1471-2407-7-28.