

GIÁ TRỊ PIVKA –II TRÊN NGƯỜI MẮC VIÊM GAN B, VIÊM GAN C MẠN TÍNH BIẾN CHỨNG UNG THƯ GAN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Thị Anh Thu¹, Phạm Thanh Long², Lê Minh Khôi^{1,3}, Nguyễn Thị Băng Suong^{1,3}, Nguyễn Hoàng Bắc^{1,3}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) khó sàng lọc, phát hiện sớm vì bệnh tiến triển thầm lặng, thường không có triệu chứng gì. Mà nguyên nhân chính là nhiễm vi-rút viêm gan B (HBV) và vi-rút viêm gan C (HCV). Theo ước tính của WHO đến 2017, đã có 248 triệu người sống chung với viêm gan B mạn tính và 887.000 ca tử vong. Tương tự, số người nhiễm viêm gan C mạn tính ước tính tới 110 triệu người và khoảng 399.000 người chết. Chỉ dấu PIVKA-II được phát hiện là nhạy và đặc hiệu hơn AFP trong việc hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi đáp ứng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.

Mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi giá trị các xét nghiệm Alpha-fetoprotein (AFP), và PIVKA-II trong chẩn đoán bệnh HCC.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên hai nhóm bệnh nhân: nhóm bệnh nhân HCC, nhóm bệnh nhân viêm gan B và C. AFP, PIVKA-II được đo bằng điện di mao quản vi chip trên máy phân tích tự động μ TASWako i30.

Kết quả: Nồng độ AFP, PVKA-II cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân HCC so với những bệnh nhân không có HCC ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, AFP không có mối tương quan với các chỉ số lâm sàng ALT, AST, PT, Bilirubin toàn phần, Albumin. PIVKA-II có mối tương quan với mỗi nồng độ AST.

Kết luận: PIVKA-II góp phần gia tăng khả năng chẩn đoán, theo dõi điều trị ở những bệnh nhân viêm gan mạn tính so với chỉ thực hiện AFP và các xét nghiệm sinh hoá khác.

Từ khóa: PIVKA-II, ung thư biểu mô tế bào gan

ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF PROTHROMBIN INDUCED BY VITAMIN K ABSENCE-II (PIVKA-II) FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER OF HO CHI MINH HOSPITAL

Tran Thi Anh Thu, Pham Thanh Long, Le Minh Khoi, Nguyen Thi Bang Suong, Nguyen Hoang Bac

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No 1 - 2021: 206 - 210

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is difficult to screen and can be detected early because the disease progresses quietly, often without any symptoms. The main cause is hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. According to WHO estimates by 2017, there were 248 million people living with chronic hepatitis B and 887,000 deaths. Similarly, the number of people with chronic hepatitis C infection is estimated to be 110 million people and about 399,000 people died. PIVKA-II was found to be more sensitive and specific than AFP, supporting the diagnosis and monitoring of HCC treatment response.

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

²Đại học Y Dược Huế

³Đại học Y Dược TP. HCM

Tác giả liên lạc: PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Băng Suong

ĐT:0913281386 Email: suongnguyenmd@gmail.com

Objective: This study researched the exchange value of two tests: alpha-fetoprotein (AFP) and PIVKA-II in the diagnosis of HCC.

Methods: The study was composed of two groups, one with HCC patients, one with chronic HBV or HCV patients. AFP and PIVKA-II were measured using a microchip capillary electrophoresis and liquid-phase binding assay on a μ TASWako i30 auto analyzer.

Results: Levels of AFP, PIVKA-II were significantly higher in patients with HCC than in those without HCC ($p < 0.05$). Besides, AFP didn't correlate with clinical indicators ALT, AST, PT, Bilirubin total and Albumin. PIVKA-II correlated with each AST concentration.

Conclusions: PIVKA-II contributes to increase the ability to diagnose, follow-up treatment in patients with chronic liver disease compared with the only AFP and other biochemical tests.

Keywords: PIVKA-II, Hepatocellular carcinoma

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi-rút viêm gan B (HBV) và vi-rút viêm gan C (HCV) là nguyên nhân chính của bệnh gan cấp tính và mãn tính (ví dụ như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan: HCC) trên toàn cầu, gây ra khoảng 1,4 triệu ca tử vong hàng năm. Theo ước tính của WHO đến 2017, đã có 248 triệu người sống chung với viêm gan B mạn tính và 887.000 ca tử vong. Tương tự, số người nhiễm viêm gan C mãn tính ước tính tới 110 triệu người và khoảng 399.000 người chết. Theo báo cáo của Cục Y tế Dự phòng (Bộ Y tế) năm 2018, tại Việt Nam có 10 triệu trường hợp nhiễm vi-rút viêm gan B và gần 1 triệu người nhiễm vi-rút viêm gan C. Viêm gan đã trở thành nguyên nhân đứng thứ 3 gây tử vong và gánh nặng bệnh tật tại Việt Nam. Viêm gan B với tỷ lệ người nhiễm rất cao trong cộng đồng (10-15%), tiến triển nhanh tới suy gan cấp, xơ gan và ung thư gan.

HCC là bệnh lý gan mật ác tính thường gặp nhất của ung thư gan (hơn 80%) và có tỷ lệ tử vong cao. HCC khó sàng lọc, phát hiện sớm vì bệnh tiến triển thầm lặng, thường không có triệu chứng gì nên đa số bệnh nhân thường được phát hiện muộn.

Alpha-fetoprotein huyết thanh (AFP) được công nhận là dấu hiệu đặc hiệu của HCC⁽¹⁾, được chỉ định phổ biến trong tầm soát ung thư gan. Mức AFP cao có thể là dấu hiệu của ung thư gan hoặc ung thư buồng trứng hoặc tinh hoàn, cũng như các bệnh gan không phải ung thư như xơ

gan và viêm gan. AFP cũng tăng trong trường hợp ung thư đường mật hoặc trong một số trường hợp di căn từ ung thư đại tràng⁽²⁾. Theo khuyến cáo của AASLD năm 2018, việc sử dụng AFP như một xét nghiệm để chẩn đoán HCC có độ đặc hiệu thấp hơn mong đợi. Hiện tại, AFP không có trong các hướng dẫn của phương Tây về sàng lọc và chẩn đoán HCC^(3,4,5). Nó vẫn được đưa vào như một công cụ bổ sung cho việc sàng lọc và chẩn đoán HCC trong hầu hết các hướng dẫn của Châu Á. Tuy nhiên, vai trò của PIVKA-II như một dấu hiệu chẩn đoán và tiên lượng HCC cũng đã được nghiên cứu kỹ ở các nước phương Tây⁽⁶⁾. Vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Giá trị PIVKA-II trên người mắc viêm gan B, viêm gan C mạn tính biến chứng ung thư gan tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh”.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) được theo dõi và điều trị viêm gan trong thời gian từ 1/2020 đến 12/2020 tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh thông qua hồ sơ bệnh án sàng lọc được 240 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu gồm có 120 bệnh nhân biến chứng HCC và 120 bệnh nhân viêm gan B/C mạn tính.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Phương pháp thực hiện

Thực hiện xét nghiệm AFP và PIVKA-II

Định lượng PIVKA-II, AFP bằng hệ thống μ TASWako®. PIVKA-II huyết thanh được đo bằng kỹ thuật định lượng điện di mao quản vi mạch và pha loãng trên máy phân tích tự động μ TAS Wako i30 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Nhật Bản). Phạm vi đo là 0,3-1.000 ng/ mL đối với AFP và 5-50.000 AU/ L đối với PIVKA-II.

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê.

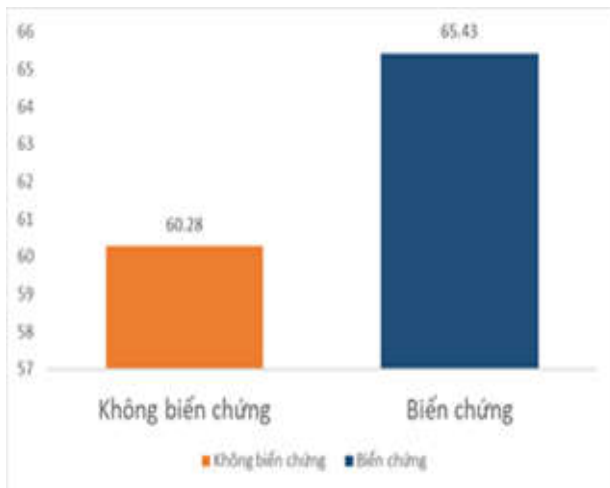
Y đức

Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số 57/GCN-HĐĐĐ, ngày 5/12/2020.

KẾT QUẢ

Đặc điểm nhóm nghiên cứu (NC)

Tuổi của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu



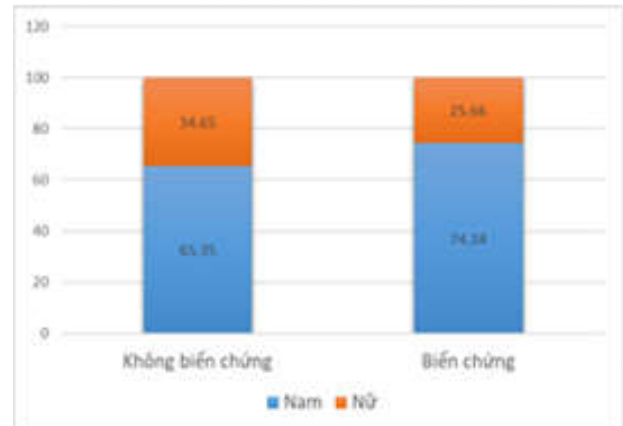
Hình 1: Tuổi của bệnh nhân ở các nhóm NC

Kết quả Hình 1 cho thấy: tuổi trung bình nhóm bệnh nhân ung thư gan có tuổi trung bình cao nhất 65,43±13,81; nhóm bệnh nhân viêm gan mạn có tuổi trung bình là 60,28±13,03.

Giới tính của bệnh nhân ở các nhóm NC

Từ Hình 2, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nam giữa các nhóm bệnh nhân nghiên cứu đều chiếm đa số và có sự đồng nhất, nhóm bệnh nhân biến chứng HCC tỷ lệ nam cao là 74,34%, nhóm bệnh nhân viêm gan mạn không biến chứng 77%.

Tương tự, tỷ lệ nữ cao nhất trong các nhóm nghiên cứu là nhóm bệnh nhân viêm gan mạn không biến chứng 34,65% và nhóm nữ bệnh nhân HCC 35,66%.



Hình 2: Phân bố giới của bệnh nhân ở các nhóm NC

Đặc điểm cận lâm sàng

Giá trị nồng độ AFP ở các nhóm bệnh nhân

Nồng độ AFP ở các nhóm nghiên cứu được trình bày dạng giá trị trung vị (Median), nhỏ nhất (Min), lớn nhất (Max). Nồng độ AFP có phân bố không chuẩn, được chia làm 2 nhóm. Nhóm 1: bệnh nhân viêm gan mạn tính không biến chứng HCC; nhóm 2: bệnh nhân có biến chứng HCC, tất cả đều được kiểm định bằng phương pháp MannWhitney được thể hiện qua Bảng 1.

Bảng 1: Giá trị nồng độ AFP ở các nhóm BN

Nhóm BN	n	Nồng độ AFP (ng/mL)			p Kiểm định Mann Whitney
		Median	Min	Max	
Viêm gan mạn	120	39,39	0,5	1397,4	p=0,000<0,05
HCC	120	9447,20	0,5	261780	

Khi so sánh nồng độ AFP giữa các nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ AFP thấp ở nhóm bệnh nhân viêm gan mạn (median 39,39 ng/ml; min 0,5 ng/ml; max 1397,4 ng/ml), cao ở nhóm bệnh nhân HCC (median 9447,20 ng/ml; min 0,5 ng/ml; max 261780 ng/ml). Khi so sánh nồng độ AFP giữa các nhóm nghiên cứu (p=0,000, z= -8,455) chỉ ra nhóm bệnh nhân HCC có nồng độ AFP khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm còn lại.

Giá trị nồng độ PIVKA-II ở các nhóm BN

Nồng độ PIVKA-II ở các nhóm nghiên cứu được trình bày dạng giá trị trung vị (Median), nhỏ nhất (Min), lớn nhất (Max). Nồng độ PIVKA-II có phân bố không chuẩn, được chia làm 2 nhóm. Nhóm 1: bệnh nhân viêm gan mạn tính không biến chứng HCC; nhóm 2: bệnh nhân có biến chứng HCC, tất cả đều được kiểm định bằng phương pháp MannWhitney được thể hiện qua Bảng 2.

Bảng 2: Giá trị nồng độ PIVKA-II ở các nhóm BN

Nhóm bệnh nhân	n	Nồng độ PIVKA-II (mAU/mL)			p Kiểm định MannWhitney
		Median	Min	Max	
Viêm gan mạn	120	29,00	5,0	296	p=0,000<0,05
HCC	120	8090,88	105	100000	

Khi so sánh nồng độ PIVKA-II giữa các nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ PIVKA-II thấp nhất ở nhóm bệnh nhân viêm gan mạn (median 29,00 mAU/mL; min 5,0

Bảng 3: Môi tương quan giữa AFP và các chỉ số cận lâm sàng

		Bilirubin (mg%)	Albumin (g%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	PT (s)	PIVKA-II (mAU/mL)
AFP (ng/mL)	Mối tương quan r	0,004	-0,059	0,091	0,044	-0,071	0,313**
	p	0,955	0,433	0,192	0,533	0,375	0,000

Bảng 4: Môi tương quan giữa PIVKA-II và các chỉ số cận lâm sàng

		Bilirubin (mg%)	Albumin (g%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	PT (s)
PIVKA-II (mAU/mL)	Mối tương quan r	0,084	-0,113	0,182**	0,088	-0,004
	p	0,268	0,135	0,008	0,206	0,964

BÀN LUẬN

Việc sử dụng kết hợp phân tích PIVKA - II và Alpha-fetoprotein (AFP) đã được chứng minh có thể dự đoán tốt hơn HCC giai đoạn sớm⁽⁷⁾. Nghiên cứu cho kết quả tương tự một số nghiên cứu khác khi so sánh tuổi trung bình của nhóm HCC. Trong nghiên cứu của Lê Minh Huy (2010) là 54,8±13 tuổi⁽⁸⁾; Trần Anh Linh (2015) là 70,78±8,46 tuổi⁽⁹⁾. Sự khác biệt này phụ thuộc vào địa điểm lấy mẫu của mỗi nghiên cứu nhưng các bệnh nhân HCC đều chủ yếu thuộc lứa tuổi 50-70 tuổi. Giữa các nhóm chúng tôi nhận thấy có sự phù hợp với tiến trình diễn biến theo thời gian của bệnh lý từ viêm gan mạn tới xơ gan sau đó là ung thư gan. Kết quả trên cũng phù hợp với nghiên cứu của Vũ Văn Khiên tỷ lệ nam giới bệnh nhân HCC là 84,4% còn nữ giới 15,6%⁽¹⁰⁾ hay nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Hồng,

mAU/mL;max 296 mAU/mL), ở nhóm bệnh nhân HCC (median 8090,88 mAU/mL; min 105 mAU/mL; max 100.000 mAU/mL).

Mối tương quan giữa AFP, PIVKA-II và các chỉ số cận lâm sàng

Mối tương quan giữa AFP và các chỉ số cận lâm sàng

Sau khi phân tích hệ số tương quan Pearson cho thấy nồng độ AFP không tương quan với các chỉ số cận lâm sàng tuy nhiên có tương quan thuận với tương quan thuận khá chặt nồng độ PIVKA-II (p <0,05, r=0,313) (Bảng 3).

Mối tương quan giữa PIVKA-II và các chỉ số cận lâm sàng

Sau khi phân tích hệ số tương quan Pearson cho thấy nồng độ PIVKA-II có tương quan thuận thấp với AST (r=0,182, p <0,05) (Bảng 4).

Nguyễn Văn Thanh nam giới chiếm 81,29% nữ giới chiếm 18,71%⁽¹¹⁾. Tỷ lệ mắc bệnh của nam giới trong các nhóm nghiên cứu thường cao hơn nữ giới phù hợp với thực tế cuộc sống vì nam giới tiếp xúc với những yếu tố nguy cơ cao như nhiễm virus viêm gan, lạm dụng rượu bia, hút thuốc...

Trong nghiên cứu chúng tôi cũng chỉ ra rằng chỉ có AST có mối tương quan với nồng độ PIVKA-II (r=0,82,p <0,05). Điều này tương tự kết quả trong nghiên cứu của Wang Q năm 2019⁽¹²⁾, AST và GGT/AST tốt hơn AFP trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm và khi kết hợp với PIVKA-II, giúp nâng cao hiệu quả chẩn đoán HCC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE (2006). Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 26(4):385-90.

2. Galle PR (2018). Discrepancies between EASL, AASLD and APASL guidelines on hepatocellular carcinoma management. *ELIMINATION*, pp.83-84.
3. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3):1020-2.
4. European Association for Study (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 56(4):908-43.
5. Song DS, Bae SH (2012). Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol*, 18(3):258-67.
6. Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S (2007). Clinical evaluation of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in histologically proven hepatocellular carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci*, 52(3):776-782.
7. Ertle JM, Heider D, Wichert M, et al (2013). A combination of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion*, 87(2):121-31.
8. Lê Minh Huy, Nguyễn Thúy Oanh (2010). Tương quan giữa AFP huyết thanh và các yếu tố tiên lượng khác trong carcinoma tế bào gan. *Y học Việt Nam - Chuyên đề giải phẫu bệnh-Tế bào bệnh học*, pp.36-42.
9. Trần Anh linh (2010). Nghiên cứu nồng độ AFP (Alpha-Feto-Protein) và một số chỉ số hóa sinh trên bệnh nhân ung thư gan đến khám tại Bệnh viện Hữu Nghị. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Vũ Văn Khiên (1999). Giá trị của AFP và AFP có ái lực với lectin trong chuẩn đoán, theo dõi, và tiên lượng HCC. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Nguyễn Thị Vân Hồng (2008). Tìm hiểu đặc điểm hình thái học và định lượng Alpha-Fetoprotein trong chẩn đoán ung thư gan tại khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai. *Nghiên cứu Y học*, 53(1):26-32.
12. Wang Q, Chen Q (2019). Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/ aspartate aminotransferase ratio, protein included by vitamin K absence or antagonist II, and alpha-protein in hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 25(36):5515-5529.

Ngày nhận bài báo: 08/12/2020

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 20/02/2021

Ngày bài báo được đăng: 10/03/2021