

SO SÁNH GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CỦA CÁC THANG ĐIỂM KẾT HỢP AFP, AFP-L3 VÀ DCP

Trần Thị Thu Thảo^{***}, Nguyễn Hữu Huy*,
Lê Minh Khôi^{**}, Nguyễn Thị Băng Sương^{**},
Nguyễn Hoàng Bắc^{**}

TÓM TẮT

Mở đầu: Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinomas HCC - UTBMTBG) là bệnh lý gan nguyên phát ác tính phổ biến nhất và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Chỉ số GALAD là một mô hình thống kê ước tính khả năng mắc HCC ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính

Mục tiêu: Đánh giá giá trị lâm sàng của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP trong chẩn đoán HCC.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 170 bệnh nhân bị HCC, 170 bệnh nhân bị viêm gan mạn tính (BGM), chúng tôi đã so sánh giá trị các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP bằng phương pháp phân tích đường cong ROC và tính diện tích dưới đường cong.

Kết quả: Độ nhạy và độ đặc hiệu của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP tỏ ra vượt trội so với các chỉ dấu đơn lẻ trong chẩn đoán HCC. Thang điểm GALADUS có hiệu quả cao nhất trong chẩn đoán UTBMTBG và BGM.

Kết luận: Vai trò của các thang điểm AFP, AFP-L3 và DCP trong chẩn đoán HCC và sự

vượt trội so với các chỉ dấu ung thư đơn lẻ đã được chứng minh. Sự kết hợp giữa thang điểm GALAD và siêu âm (GALADUS) đã nâng cao hiệu quả của thang điểm GALAD.

Từ khóa: AFP, AFP-L3%, DCP, HCC, GALADUS

SUMMARY

COMPARISON COMBINATION MODELS OF AFP, AFP-L3, AND DCP FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA DIAGNOSIS

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary hepatic malignancy and one of the leading causes of cancer-related death worldwide. The GALAD score is a statistical model for estimating the likelihood of HCC in patients with chronic liver disease.

Objective: The goal of this study was to evaluate the clinical value of combination models of AFP, AFP-L3%, and DCP for hepatocellular carcinoma detection

Patients and Methods: In 170 patients with HCC, 170 patients with chronic liver disease (CLD), we compared the performance of combination models of AFP, AFP-L3%, and DCP to identify patients with HCC using receiver operating characteristic curves and corresponding area under the curve (AUC) analyses.

Results: Combination models were superior to AFP, AFP-L3% and DCP for HCC diagnosis.

* Đại học Y Dược TP. HCM.

** Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

*** Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Băng Sương
Email: suongnguyenmd@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 27.11.2021

Ngày duyệt bài: 30.11.2021

The GALADUS score achieved the best performance for discrimination of HCC from CLD

Conclusions: The usefulness of combination models of AFP, AFP-L3%, and DCP in HCC diagnosis and its superiority to single tumor markers were shown. The combination of GALAD and ultrasound (GALADUS score) further improved the performance of the GALAD score.

Keywords: AFP, AFP-L3%, DCP, HCC, GALADUS

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma: HCC - UTBMTBG) là bệnh ác tính, cùng với tỷ lệ tử vong cao và số người mắc mới hàng năm ngày càng tăng, đặc biệt ở các quốc gia đang phát triển. Theo GLOBOCAN 2020, Việt Nam có thêm 26.418 người mắc ung thư gan và 25.272 người tử vong vì ung thư gan [8]. Tiên lượng của UTBMTBG phụ thuộc vào chức năng gan, tình trạng di căn, số lượng và kích thước khối u gan, phương pháp điều trị. Những tiến bộ đáng kể thu được trong chẩn đoán và điều trị UTBMTBG hiện nay tập trung chủ yếu ở bệnh nhân có khối u ở giai đoạn sớm vì thế cải thiện dự phòng, chẩn đoán sớm ung thư gan là rất cần thiết để nâng cao hiệu quả điều trị. Trước đây, chiến lược sàng lọc nhằm phát hiện sớm HCC gồm việc đo mức độ α -fetoprotein (AFP) huyết thanh và siêu âm ổ bụng 3 - 6 tháng một lần. Tuy nhiên, do mức độ AFP huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư gan thấp nên hiện nay Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan của Bộ Y tế năm 2020 đã sử dụng bộ ba xét nghiệm gồm AFP, AFP-L3 và DCP để tầm soát UTBMTBG.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khẳng định vai trò của sự kết hợp của bộ 3 các dấu ấn huyết thanh AFP, AFP-L3 và DCP [2], [9]. GALAD là một mô hình toán phân tích đa biến (multivariate analyse model) dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và DCP, cộng thêm với giới tính (Gender) và tuổi (Age), kết hợp với một phần mềm chuyên dụng, có thể được sử dụng để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ở giai đoạn sớm. 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 0-A (giai đoạn sớm theo Barcelona). Bên cạnh GALAD còn có các thang điểm khác được xây dựng trên bộ ba AFP, AFP-L3 và DCP như GALADUS, GALAC-C, GAAP nhằm nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu [1], [7], [10]. Cho đến thời điểm hiện tại chúng tôi nhận thấy rằng ở Việt Nam có rất ít công trình nghiên cứu về vai trò của bộ 3 dấu ấn khối u, đặc biệt việc sử dụng mô hình phối hợp 3 dấu ấn khối u trong việc chẩn đoán UTBMTBG nguyên phát.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “So sánh giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Đối tượng nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ tháng 04 năm 2018 đến tháng 12 năm 2019, chúng tôi thu thập (khảo sát) được 340 trường hợp đưa vào 2 nhóm nghiên cứu gồm nhóm UTBMTBG (n = 170) và nhóm BGM (n = 170).

Chuẩn bị bệnh nhân: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng

Bệnh nhân được điều tra một số yếu tố dịch tễ học, làm các xét nghiệm cận lâm sàng. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan bằng chẩn đoán hình ảnh và kết quả tế bào học

Thực hiện xét nghiệm AFP, AFP-L3% và DCP

Định lượng AFP, AFP-L3% và DCP bằng hệ thống μ TASWako® i30 sử dụng phương pháp (Liquid-phase binding assay) điện di mao quản vi chip.

Tính toán thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP

GALAD = $-10.08 + 1.67 \times (\text{giới tính nam} = 1 \text{ và giới tính nữ} = 0) + 0.09 \times \text{Tuổi} + 0.04 \times [\text{AFP-L3\%}] + 2.34 \times \log_{10} [\text{AFP}] + 1.33 \times \log_{10} [\text{DCP}]$.

GALAD-C = $-11.501 + 0.733 \times (\text{giới tính nam} = 1 \text{ và giới tính nữ} = 0) + 0.099 \times \text{Tuổi} + 0.073 \times [\text{AFP-L3\%}] + 0.840 \times \log_{10} [\text{AFP}] + 2.364 \times \log_{10} [\text{DCP}]$.

GAAP = $-11.203 + 0.699 \times (\text{giới tính nam} = 1 \text{ và giới tính nữ} = 0) + 0.094 \times \text{Tuổi}$

$+ 1.076 \times \log_{10} [\text{AFP}] + 2.376 \times \log_{10} [\text{DCP}]$ [7].

GALADUS = $-12.79 + 0.09 \times \text{Tuổi} + 1.74 \times (\text{giới tính nam} = 1 \text{ và giới tính nữ} = 0) + 2.44 \times \log_{10}(\text{AFP}) + 0.04 \times \text{AFPL3} + 1.39 \times \log_{10}(\text{DCP}) + 3.56 \times (\text{siêu âm dương tính} = 1 \text{ và siêu âm âm tính} = 0)$. [10]

AFP + DCP: y = $-5.09676 + 1.19356 \times \text{Log AFP} + 1.81397 \times \text{Log DCP}$ [3]

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê. Biến định tính được biểu diễn ở dạng tỉ lệ phần trăm. Biến liên tục được biểu diễn ở dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. So sánh tỉ lệ bằng phép kiểm chi bình phương. So sánh trung vị của biến liên tục của 2 nhóm bằng phép kiểm MannWhitney. Vẽ đường cong ROC để tìm diện tích dưới đường cong, xác định độ nhạy và độ đặc hiệu.

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP.HCM (số 295/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 16/08/2018)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**1. Đặc điểm nhân khẩu học nhóm nghiên cứu****Bảng 1. Tuổi của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu**

	Nhóm UTBMTBG (n = 170)	Nhóm BGM (n = 170)	Giá trị p
Tuổi *	59.8 ± 11.3	46.5 ± 13.8	0,0001
Tuổi nhỏ nhất	26	22	
Tuổi lớn nhất	97	103	

Kiểm định t độc lập

* trung bình ± độ lệch chuẩn

Nhận xét: Kết quả cho thấy, nhóm UTBMTBG có độ tuổi trung bình là 59.8 ± 11.3 cao hơn so với nhóm BGM là 46.5 ± 13.8, $p < 0,0001$. Ở nhóm BGM, phân bố theo nhóm tuổi <50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (64.1%), trong khi đó ở nhóm UTBMTBG nhóm 50-70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (68.8%).

Bảng 1. Phân bố giới của bệnh nhân ở các nhóm nghiên cứu

	Nhóm UTBMTBG (n = 170) n (%)	Nhóm BGM (n = 170) n (%)	Giá trị p
Nam	136 (80.0)	90 (52.9)	<0.0001
Nữ	34 (20.0)	80 (47.1)	

Kiểm định Chi bình phương

Nhận xét: Kết quả cho thấy tỷ lệ giới nam chiếm đa số hơn giới nữ ở cả hai nhóm, tỷ lệ nam/nữ ở nhóm UTBMTBG và BGM lần lượt là $136/34 = 4$ và $90/80 = 1,12$. Sự khác biệt giữa hai nhóm về phân bố theo giới tính là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$).

2. Đặc điểm khối u gan ở nhóm UTBMTBG

Bảng 3. Phân bố theo đặc điểm khối u gan ở nhóm UTBMTBG (n = 170)

Đặc điểm khối u	Số lượng	Tỷ lệ %
Vị trí		
Thùy phải	111	65,3
Thùy trái	21	12,4
Cả hai thùy	38	22,4
Số lượng u		
1 u	100	58,8
≥ 2 u	70	41,2
Kích thước (cm)		
< 2	44	25,9
2 – 5	70	41,2
> 5	56	32,9
Giai đoạn BCLC		
0 & A	92	54,1
B, C, D	78	45,9

Nhận xét: Về đặc điểm khối u gan ở bệnh nhân UTBMTBG, chúng tôi nhận thấy đa số bệnh nhân có khối u ở thùy phải (65,33%), một u (58,8%), kích thước chủ yếu ≤ 5 cm (67,1%) và giai đoạn BCLC 0&A (54,1%).

3. Kết quả về nồng độ AFP, AFP-L3, DCP và các thang điểm kết hợp ở các nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG và nhóm BGM

	Nhóm UTBMTBG (n = 170)	Nhóm BGM (n = 170)	Giá trị p
AFP* (ng/mL)	33 (5,60– 347,95)	1,95 (1,30 – 2,90)	< 0,0001
AFP-L3* (%)	7,5 (0,5– 39,8)	0,5 (0,5 – 05)	< 0,0001

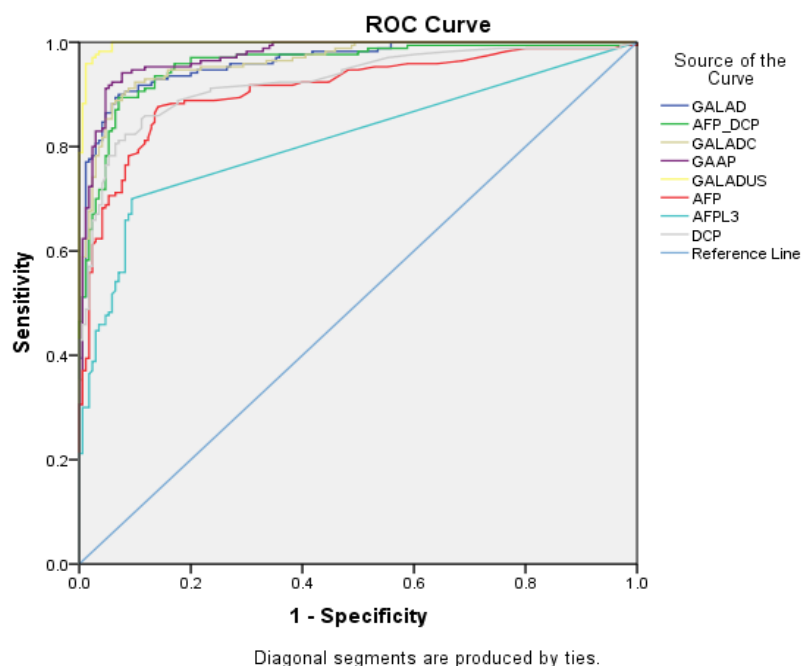
	Nhóm UTBMTBG (n = 170)	Nhóm BGM (n = 170)	Giá trị p
DCP* (mAU/mL)	206,94 (42– 3790)	16 (12,75 – 20)	< 0,0001
AFP + DCP	-0,99 (-2,067 – 1,13)	-3,54 (-3,83 – (-3,32))	< 0,0001
GALAD	4,10 (2,02 – 8,30)	-2,55 (-3,99 – (-1,31))	< 0,0001
GALAD-C	3,28 (0,79 – 8,10)	-3,40 (-4,67 – (-2,17))	< 0,0001
GAAP	2,50 (0,42 – 5,92)	-3,86 (-5,09 – (-2,75))	< 0,0001
GALADUS	5,26 (3,14 – 9,57)	-5,13 (-6,57 – (-3,91))	< 0,0001

Kiểm định MannWhitney

*trung vị (khoảng tứ phân vị)

Nhận xét: Kết quả phân tích cho thấy nồng độ trung vị AFP, AFP-L3, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG cao hơn hẳn nhóm BGM ($p < 0,0001$).

4. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP



Hình 1. Đường cong ROC của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP để phân biệt giữa UTBMTBG và BGM

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP đều lớn hơn 0,95 cho thấy các thang điểm này rất có giá trị trong việc phát hiện UTBMTBG trên bệnh nhân viêm gan mạn.

Bảng 5. Giá trị chẩn đoán phân biệt giữa UTBMTBG và BGM của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP

Thang điểm	AUC (95% CI)	Ngưỡng cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AFP + DCP	0,957 (0,937 – 0,978)	-2,70	89,4%	92,9%
GALAD	0,962 (0,944 – 0,981)	0,7	90%	92,9%
GALAD-C	0,962 (0,944 – 0,980)	-0,99	91,2%	91,2%
GAAP	0,974 (0,959 – 0,988)	-1,63	94,1%	92,3%
GALADUS	0,997 (0,994 – 1)	-0,97	97,6%	97%

Nhận xét: Khi so sánh giá trị chẩn đoán của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP thì GALADUS có giá trị trong việc phát hiện UTBMTBG cao hơn hẳn.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTBMTBG phổ biến nhất trong độ tuổi 50-70 tuổi (64.1%), tuổi trung bình 59.8 ± 11.3 phù hợp với nghiên cứu Thái Doãn Kỳ và cộng sự (2015) là 55.2%, tuổi trung bình 56.4 ± 11.7 [5]; Hann HW. et al (2014) 59.1 ± 10.3 [4]. Nhóm BGM có tuổi trung bình là 44 ± 12 cũng phù hợp với nghiên cứu các tác giả trên. Chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình và tỷ lệ phân bố nhóm tuổi ở hai nhóm nghiên cứu phù hợp với tiến trình diễn biến tự nhiên của bệnh từ viêm gan, xơ gan đến UTBMTBG khoảng 10 – 15 năm. Nhóm UTBMTBG của nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ giới nam chiếm ưu thế hơn giới nữ khá tương đồng với nghiên cứu của Hann HW. et al (2014) thì tỷ lệ nam/ nữ ở nhóm UTBMTBG và nhóm BGM lần lượt là 25(83%)/5(17%) và 69 (65%)/37(35%) [4].

Về đặc điểm khối u thì nghiên cứu của tác giả Đậu Quang Liêu (2017) với $n = 45$ cũng có các đặc điểm về khối u gan ở bệnh nhân UTBMTBG tương đồng với nghiên cứu chúng tôi như khối u chủ yếu ở thùy phải

(82,22%), 1 ổ (75,55%), và kích thước khối u $< 5\text{cm}$ (62,22%) [6]. Tương tự, nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ (2015) với $n = 105$ cũng có đặc điểm khối u đa số ở thùy phải (90,5%), 1 ổ (57,1%), kích thước u $> 5\text{cm}$ (87,6%) [5]. Chúng tôi nhận thấy việc phát hiện khối u gan ở giai đoạn sớm khi kích thước khối u $< 5\text{cm}$ ngày càng tăng, điều này cho thấy hiện nay nhận thức về ung thư gan của người dân đã có nhiều cải thiện, các biện pháp tầm soát đã được ứng dụng rộng rãi hơn nên tỷ lệ ung thư phát hiện ở giai đoạn trễ giảm đi.

Về kết quả các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3, DCP ở nhóm UTBMTBG và nhóm BGM có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Best và cộng sự (2020) trên 125 bệnh nhân có HCC và 231 bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu cũng ghi nhận chỉ số GALAD ở nhóm bệnh nhân HCC là 2,93 (0,77, 7,62) trong khi đó ở nhóm đối chứng là -3,96 (-5,22, -2,6) [1].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thang điểm GALADUS (ngưỡng cắt –

0,97, độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 97%) có độ nhạy và đặc hiệu cao nhất phù hợp với nghiên cứu của tác giả Yang JD và cộng sự (2019) cho thấy thang điểm GALADUS (ngưỡng cắt -0.18, độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 91%) có độ chính xác cao hơn thang điểm GALAD (ngưỡng cắt -1.18, độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 79%) trong chẩn đoán sớm HCC [10].

V. KẾT LUẬN

Vai trò của các thang điểm AFP, AFP-L3 và DCP trong chẩn đoán HCC và sự vượt trội so với các chỉ dấu ung thư đơn lẻ đã được chứng minh. Sự kết hợp giữa thang điểm GALAD và siêu âm (GALADUS) đã nâng cao hiệu quả của thang điểm GALAD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Best, Jan, et al. (2020)**, "GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis", *Clinical gastroenterology and hepatology*. 18(3), pp. 728-735. e4.
2. **Caviglia, Gian Paolo, 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), pp. E130-E135.
3. **Caviglia, Gian Paolo, et al. (2020)**, "Alpha-Fetoprotein, Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist II and Glypican-3 for the Detection and Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis of Viral Etiology", *Cancers*. 12(11), p. 3218.
4. **Hann, Hie-Won, et al. (2014)**, "Usefulness of highly sensitive AFP-L3 and DCP in surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with a normal Alpha-Fetoprotein".
5. **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 Hà Nội, Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
6. **Đậu Quang Liêu (2017)**. "Đánh giá kết quả của AFP-L3 và PIKVA II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan." Luận văn thạc sỹ Y học Đại học Y Hà Nội.
7. **Liu, Miaoxia, et al. (2020)**, "Validation of the GALAD Model and Establishment of GAAP Model for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Chinese Patients", *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 7, p. 219.
8. **Sung, Hyuna, et al. (2021)**, "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: a cancer journal for clinicians*. 71(3), pp. 209-249.
9. **Wang, Xueying, et al. (2020)**, "Evaluation of the combined application of AFP, AFP-L3%, and DCP for hepatocellular carcinoma diagnosis: A Meta-analysis", *BioMed research international*. 2020.
10. **Yang, Ju Dong, 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), pp. 531-538.