

GIÁ TRỊ CỦA ĐIỂM GALAD TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT TRÊN ĐỐI TƯỢNG VIÊM GAN, XƠ GAN

Nguyễn Thị Hoa Mai¹, Phạm Cẩm Phương¹, Mai Trọng Khoa¹,
Phạm Văn Thái¹, Nguyễn Quang Hùng¹, Nguyễn Thuận Lợi¹,
Võ Thị Thúy Quỳnh¹, Nguyễn Thành Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan trên đối tượng nguy cơ cao bằng điểm GALAD.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu trên các đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 4 năm 2021.

Kết quả nghiên cứu: 26,2% bệnh nhân xơ gan do viêm gan B, viêm gan C; 73,8% bệnh nhân viêm gan virus không xơ gan hoặc xơ gan do các nguyên nhân khác. 136/572 bệnh nhân chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (23,8%), Trung vị giá trị AFP; AFP-L3; PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG

là: 120,5ng/ml; 11,2%; 1233,0mAU/ml; cao hơn nhóm bệnh nhân không ung thư biểu mô tế bào gan là: 2,3ng/ml; 0%; 16mAU/ml ($p < 0,000$). Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng

($p < 0,001$). Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II giai đoạn trung gian, muộn cao hơn bệnh giai đoạn sớm ($p < 0,000$). Giá trị AFP, PIVKA-II cao hơn ở nhóm có huyết khối tĩnh mạch cửa (p

$< 0,05$). Sử dụng thang điểm GALAD chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho diện tích dưới đường cong tốt nhất so với xét nghiệm bộ 3 riêng lẻ với AUC = 0,94; độ nhạy 91,9%; độ đặc hiệu 81,7%.

Kết luận: Sử dụng thang điểm GALAD tăng tỷ lệ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD.

SUMMARY

VALUE OF GALAD SCORE FOR PRIMARY LIVER CANCER DETECTION AMONG SUBJECTS WITH HEPATITIS, CIRRHOSIS

Objective: To evaluate the diagnostic value of GALAD score for hepatocellular carcinoma detection among high-risk subjects.

Patients and research methods: A prospective study was among high-risk subjects for primary liver cancer at Bach Mai Hospital from October 2019 to April 2021.

Results: 26.2% of patients had cirrhosis due to hepatitis B, hepatitis C; 73.8% of patients with viral hepatitis did not have cirrhosis or cirrhosis due to other causes. 136/572 patients were diagnosed with hepatocellular carcinoma (23.8%). Median AFP, AFP-L3 and PIVKA-II in the group of HCC patients were: 120.5ng/ml, 11.2% and 1233.0mAU/ml, respectively; these values is higher than the group of patients without hepatocellular carcinoma whose median AFP, AFP-L3 and PIVKA-II were 2.3ng/ml; 0%;

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa Mai

Email: hoamai.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

16mAU/ml, respectively ($p < 0,000$). AFP, AFP-L3, PIVKA-II values increased with the growth of tumor size ($p < 0,001$). The values of AFP, AFP-L3, PIVKA-II in intermediate and late stage of HCC were higher than those in early stage ($p < 0,000$). AFP, PIVKA-II values were higher in the group with portal vein thrombosis ($p < 0,05$). With AUC = 0.94; sensitivity = 91.9% and specificity = 81.7%, the GALAD scale gave the best area under the curve compared with the single triple test in the diagnosis of HCC. Conclusion: Using the GALAD scale increases the detection rate of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là loại ung thư phổ biến đứng thứ 6 trên thế giới và đứng thứ 3 trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, theo cơ quan ghi nhận ung thư quốc tế được công bố trên GLOBOCAN 2020, tỷ lệ mắc ung thư gan chuẩn theo tuổi ở nam giới đứng hàng thứ nhất, ở nữ giới đứng hàng thứ năm [1]. Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư phổ biến nhất chiếm 80 - 90% các trường hợp ung thư gan. Bệnh thường phát sinh trên nền tổn thương gan mạn tính thường là do viêm gan virus, rượu, nhiễm sắc tố sắt... nhất là khi gan đã bị xơ [2].

Việc khuyến cáo tầm soát phát hiện sớm ung thư gan ở nhóm đối tượng nguy cơ cao đã được nhiều tổ chức, hiệp hội trong lĩnh vực y tế khuyến cáo. Trên thế giới và đặc biệt trong 15 năm qua Nhật Bản đã sử dụng xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư gan từ đó mang lại hiệu quả cao

trong điều trị. Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và PIVKA-II cộng thêm với giới tính và tuổi. Sự kết hợp của các dấu ấn sinh học cho thấy giá trị trong phát hiện UTBMTG, đặc biệt khi kết hợp trong mô hình GALAD [3]. Nếu chỉ sử dụng xét nghiệm AFP để phát hiện sớm UTBMTBG thì chỉ đạt 40 - 69%, nhưng nếu phối hợp AFP, AFP-L3, PIVKA-II đặc biệt là thang điểm GALAD thì tỉ lệ này tăng lên là 85 - 95% [4],[5].

Tại Việt Nam việc sàng lọc, chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán sớm ung thư gan còn hạn chế. Việc sử dụng bộ ba chỉ số PIVKA-II, AFP, AFP-L3 huyết thanh là rất cần thiết để bổ sung thêm phương pháp chẩn đoán bệnh ung thư gan nguyên phát. Tuy nhiên cho đến thời điểm hiện tại ở Việt Nam có rất ít công trình nghiên cứu vai trò bộ ba này kết hợp với siêu âm ổ bụng trong phát hiện ung thư gan. Từ những lí do trên chúng tôi tiến hành đề tài: “*Giá trị của điểm GALAD trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát trên đối tượng viêm gan, xơ gan*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 4 năm 2021.

- Đối tượng nguy cơ cao khi có 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- + Mắc bệnh viêm gan B mạn tính.
- + Mắc bệnh viêm gan C mạn tính.
- + Xơ gan do viêm gan B, viêm gan C.
- + Xơ gan không do virus viêm gan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiên cứu.

Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân thuộc nhóm đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát được tiến hành khám sàng lọc bao gồm: khai thác các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tình trạng viêm gan, chức năng gan, thực hiện xét nghiệm bộ ba chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II sau đó được tiến hành siêu âm gan mật đánh giá. Khi trên siêu âm phát hiện nốt, khối u và/ hoặc xét nghiệm AFP tăng $\geq 20\text{ng/mL}$ và/ hoặc xét nghiệm AFP-L3 $\geq 10\%$ và/ hoặc xét nghiệm PIVKA II $\geq 40\text{mAU/ml}$ bệnh nhân được tiến hành chụp cắt lớp vi tính (CLVT) hoặc cộng hưởng từ (CHT) gan mật đánh giá vị trí khối u, kích thước khối u, tính chất khối u. Bệnh nhân được chẩn đoán là UTBMTBG nguyên phát theo hướng dẫn chẩn đoán ung thư gan nguyên phát của Bộ Y tế[3].

Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán 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), sử dụng phương trình sau[6]:

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

Trong đó, giới tính nam = 1 và giới tính nữ = 0. Lấy số mũ (exponential) của yếu tố dự báo tuyến tính (Z), dự đoán UTBMTBG Pr (UTBMTBG) ở bệnh nhân (xếp từ 0 đến 1) được đánh giá bằng phương trình:

$$\text{Pr (UTBMTBG)} = \exp(Z) / (1 + \exp[Z])$$

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân nhóm đối tượng theo nguy cơ

Yếu tố nguy cơ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Viêm gan B	325	56,9
Viêm gan C	24	4,2
Viêm gan B và C	7	1,2
Xơ gan do viêm gan B	140	24,5
Xơ gan do viêm gan C	8	1,4
Xơ gan do viêm gan B và C	2	0,3
Xơ gan không do nhiễm virus	66	11,5
Tổng	572	100

Nhận xét:

Ở nhóm không có xơ gan, đa số bệnh nhân nhiễm viêm gan virus B chiếm 56,9%.

Ở nhóm xơ gan, đa số bệnh nhân xơ gan do nhiễm virus viêm gan B chiếm 24,5%.

Bảng 2. Tuổi, giới bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		UTBMTBG (n = 136)		Không UTBMTBG (n = 436)		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	126	92,6	306	70,2	0,000
	Nữ	10	7,4	130	29,8	
Tuổi	≤ 40	13	9,6	108	24,8	0,000
	41 – 55	35	25,7	189	43,3	
	56 – 70	70	51,5	110	25,2	
	>70	18	13,2	29	6,7	
	$\bar{X} \pm SD$	58,1 ± 11,4		49,9 ± 12,8		0,137

Nhận xét:

Có 136/572 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG (chiếm 23,8%). Bệnh nhân nam chiếm đa số ở cả hai nhóm ($p < 0,001$).

Độ tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG là $58,1 \pm 11,4$; độ tuổi trung bình của nhóm không ung thư là $49,9 \pm 12,8$ ($p = 0,137$).

Bảng 3. Nồng độ các chỉ số huyết học và đông máu, sinh hóa máu

Xét nghiệm	Không UTBMTBG	UTBMTBG	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
APTT (s)	$30,6 \pm 8,2$	$31,7 \pm 7,5$	0,364
PT%	$84,6 \pm 23,5$	$81,4 \pm 22,2$	0,312
INR	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	0,000
PLT (G/L)	$187,0 \pm 102,7$	$207 \pm 113,9$	0,163
GOT (U/L)	$115,7 \pm 303,1$	$114,0 \pm 136,6$	0,032
GPT (U/L)	$113,8 \pm 317,6$	$78,2 \pm 102,1$	0,001
Albumin (g/L)	$35,6 \pm 10,2$	$41,0 \pm 32,8$	0,36
BilirubinTP ($\mu\text{mol/L}$)	$39,3 \pm 84,8$	$34,8 \pm 63,1$	0,444

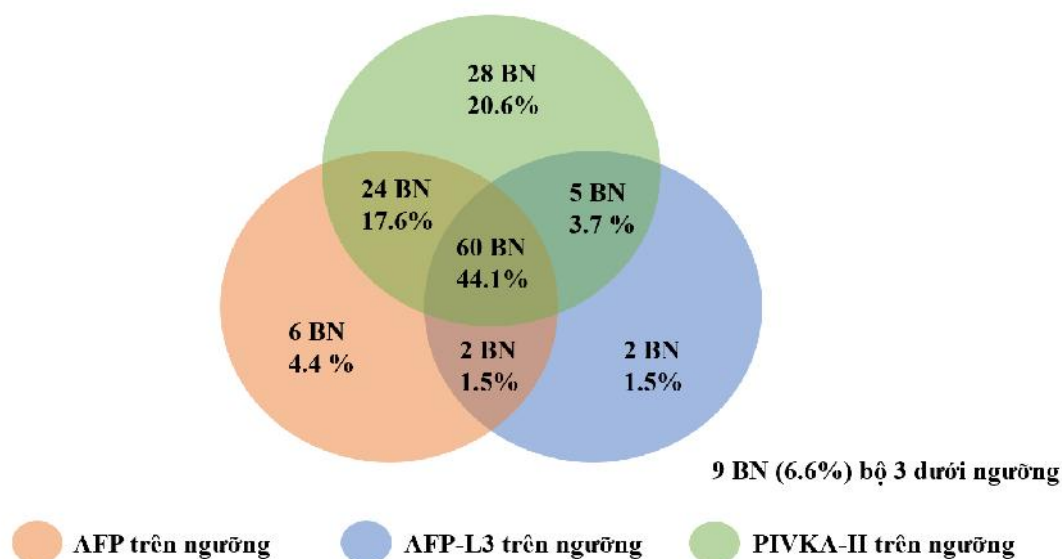
Nhận xét: Giá trị INR, GOT, GPT ở nhóm bệnh nhân không UTBMTBG cao hơn nhóm UTBMTBG có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của AFP, AFP-L3, PIVKA-II**4. Bảng 4. Giá trị AFP; AFP-L3%; PIVKA-II ở các nhóm bệnh nhân**

Xét nghiệm	Không UTBMTBG	UTBMTBG	p
	Trung vị (95% CI)	Trung vị (95% CI)	
AFP (ng/mL)	2,3 0,7 - 336,7	120,5 1,9 - 390869,5	0,000

AFP-L3 (%)	0,5 0 - 24,4	11,2 0 - 90,0	0,000
PIVKA-II (mAu/mL)	16,0 7,0 - 805,9	1233,0 11 - 572680,9	0,000

5. **Nhận xét:** Giá trị trung bình AFP; AFP-L3; PIVKA II ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm không ung thư rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân có các chỉ điểm ung thư tăng ở nhóm UTBMTBG

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân UTBMTBG có giá trị 3 chỉ điểm u đều tăng trên ngưỡng chiếm cao nhất 44,1%. Có 9 bệnh nhân (6,6%) UTBMTBG chỉ điểm u không tăng.

Bảng 5. Nồng độ AFP – L3, PIVKA II theo phân nhóm AFP

AFP (ng/mL)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
AFP ≤20 (n = 44)	0,5 0 - 50,5	261,0 8,3 - 123173,3
20 < AFP < 400 (n = 43)	26,6 0 - 90,0	1360,0 20,2 - 864420,0
AFP ≥ 400 (n = 48)	23,7 0 - 90,5	9093,0 11,7 - 453057,5
p	0,000	0,000

Nhận xét: Giá trị trung vị của AFP-L3, PIVKA-II tăng theo giá trị AFP ($p < 0,001$). Có 44 BN UTBMTBG có tăng AFP-L3 và/ hoặc PIVKA-II mà không có tăng AFP.

Bảng 6. Giá trị trung vị AFP; AFP-L3; PIVKA II theo kích thước u

Kích thước u	AFP (ng/mL) Trung vị (95% CI)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
u < 2cm	182,8 2,9 - 237563,5	4,8 0 - 90,4	93,0 10,0 - 207733,0
2 – 5cm	55,3 1,6 - 69741,1	7,4 0 - 86,3	293,5 9,4 - 864420,0
> 5cm	295,3 2,1 - 978964,4	24,5 0 - 91,0	8410,0 15,8 - 506875,8
p	0,009	0,016	0,000

Nhận xét: Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 7. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA II theo tính chất huyết khối

Tính chất huyết khối	AFP (ng/mL) Trung vị (95% CI)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
Có huyết khối (n = 39)	514,1 2,5 - 448290,0	19,2 0 - 89,4	9339,0 14 - 864420
Không có huyết khối (n = 97)	92,7 1,7 - 492844,3	7,9 0 - 90,6	502,0 10,5 - 321570,0
p	0,001	0,068	0,000

Nhận xét: Trung vị của AFP, PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa. ($p = 0,001$).

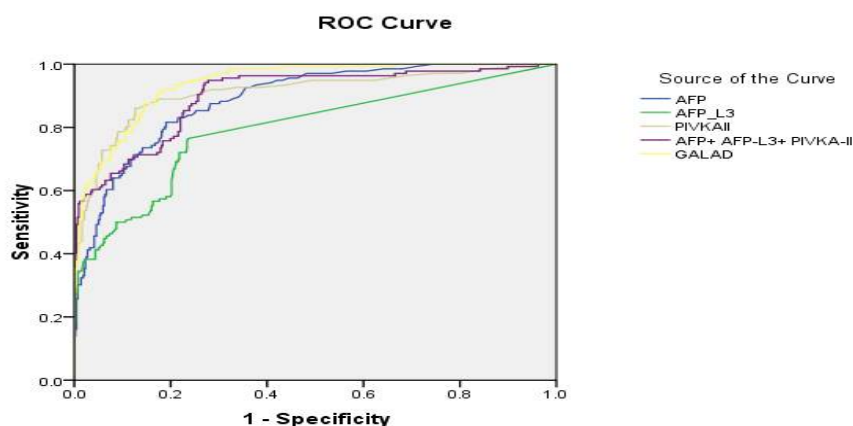
Trung vị của AFP-L3 ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 8. Giá trị trung vị AFP, AFP-L3 và PIVKA-II theo giai đoạn UTBMTBG

Xét nghiệm		BCLC 0 và A (n = 40)	BCLC B, C, D (n = 96)	p
AFP (ng/mL)	Trung vị (95% CI)	12,3 1,5 - 1680,1	296,2 2,7 - 633649,3	0,000
AFP-L3 (%)	Trung vị (95% CI)	2,1 0 - 51	21,3 0 - 90,6	0,000
PIVKA-II (mAu/mL)	Trung vị (95% CI)	136,0 8,1 - 72547,7	6600,5 12,3 - 774099,0	0,000

Nhận xét: Giá trị trung vị của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG giai đoạn sớm thấp hơn nhóm UTBMTBG giai đoạn trung bình và muộn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của thang điểm GALAD



Đồ thị 2. Đường cong AUROC AFP; AFP-L3%; PIVKA II; GALAD chẩn đoán UTBMTBG

Bảng 9. Diện tích dưới đường cong, độ nhạy độ đặc hiệu bộ 3 chỉ điểm u, GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG

Dấu ấn	Ngưỡng cắt	AUROC	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %
AFP (ng/mL)	7,1	0,888	81,6	81
AFP-L3 (%)	0,25	0,794	76,5	76,4
PIVKA-II (mAu/mL)	41,5	0,911	86	87,4
Bộ 3		0,90	94,9	72,2
GALAD	1,13	0,94	91,9	81,7

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong AUC của AFP là 0,888. Tại điểm cắt 7,1ng/mL cho độ nhạy 81,6%, độ đặc hiệu 81%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của AFP-L3 là 0,794. Tại điểm cắt 2,5% cho độ nhạy 76,5%, độ đặc hiệu 76,4%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của PIVKA II là 0,911. Tại điểm cắt 41,5mAu/mL cho độ nhạy 86%, độ đặc hiệu 87,4%.

- Diện tích dưới đường cong AUC kết hợp 3 chỉ điểm là 0,9; độ nhạy 94,9%, độ đặc hiệu 72,2%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của GALAD là 0,94. Tại điểm cắt 1,13 cho độ nhạy 91,9%, độ đặc hiệu 81,7%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 572 đối tượng nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát được sàng lọc tại Bệnh viện Bạch Mai. 26,2% bệnh nhân xơ gan do viêm gan B, viêm gan C; 73,8% bệnh nhân viêm gan virus không xơ gan hoặc xơ gan do các nguyên nhân khác. Có 136 bệnh nhân (chiếm 23,8%) được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (tỷ lệ nam giới chiếm 92,6%). Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân UTBMTBG và nhóm còn lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị trung vị của AFP; AFP-L3, PIVKA II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG lần lượt là: 120,5 (1,9 - 390869,5)ng/ml; 11,2 (0 - 90,0)% và 1233 (11 -

572680,9)mAU/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không ung thư là: 2,3 (0,7 - 336,7)ng/ml; 0 (0-24,4)% và 16 (7,0-805,9)mAU/ml ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Park và cs[7] cũng cho thấy trung vị của AFP, AFP-L3 và PIVKA II của nhóm bệnh nhân UTBMTBG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm xơ gan ($p < 0,001$).

Đánh giá mối tương quan giữa giá trị AFP, AFP-L3 và PIVKA II với kích thước khối u, chúng tôi nhận thấy giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung vị của AFP, PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa ($p = 0,001$), tuy nhiên, giá trị AFP-L3 không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy giá trị trung vị của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG giai đoạn sớm thấp hơn nhóm UTBMTBG giai đoạn trung bình và muộn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Yamamoto K., và cộng sự khi nghiên cứu 96 bệnh nhân UTBMTBG, 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[8]. Tác giả Fei Xu và cộng sự cho thấy giá trị PIVKA tăng cao là yếu tố nguy cơ độc lập có giá trị tiên đoán mạnh khả năng có huyết khối tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân UTBMTBG[9].

Việc khuyến cáo tầm soát phát hiện sớm ung thư gan đã được nhiều tổ chức, hiệp hội trong lĩnh vực y tế khuyến cáo. Khuyến cáo về chẩn đoán UTBMTBG của Hội Gan Mật

Hoa Kỳ (AASLD) và Hội Gan Mật Châu Âu (EASL) về cơ bản là tương tự nhau. Các khuyến cáo này đều chỉ sử dụng siêu âm để sàng lọc mà không sử dụng các dấu ấn ung thư gan. Khuyến cáo của Hội Gan Mật Nhật Bản sử dụng siêu âm ổ bụng và đo lường các dấu ấn ung thư AFP, AFP-L3, PIVKA-II. Tại Nhật Bản, hiện nay 60 - 65% bệnh nhân UTBMTBG nguyên phát được phát hiện ở giai đoạn sớm, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân UTBMTBG đạt 42,7%. Trong khi đó, tại Mỹ tỉ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt lần lượt là 17% và 11 - 15%[10].

Diện tích dưới đường cong PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nghiên cứu chúng tôi là 0,911 cao hơn so với AFP và AFP-L3 trong chẩn đoán UTBMTBG khi sử dụng các dấu ấn riêng rẽ ($p < 0,05$). Giá trị điểm cắt tối ưu của AFP, AFP-L3 và PIVKA II lần lượt là 7,1ng/mL; 2,5% và 41,5mAu/mL. Sử dụng mô hình hồi quy logistic, AUC kết hợp 3 dấu ấn trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 0,9. Sử dụng điểm GALAD chẩn đoán, chúng tôi ghi nhận diện tích dưới đường cong AUC là cao hơn so với các chỉ điểm đơn lẻ với giá trị 0,94; độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 91,9% và 81,7%. Nghiên cứu của Caviglia G.P. và cộng sự trên 54 bệnh nhân UTBMTBG và 44 bệnh nhân xơ gan, viêm gan cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của AFP, AFP-L3, PIVKA II lần lượt là 0,891; 0,867; 0,870 với điểm cắt AFP 5,3ng/mL; AFP-L3 1% và PIVKA-II 0,4ng/mL. Khi kết hợp cả 3 chỉ điểm chẩn đoán bệnh cho diện tích AUC là 0,947.

Diện tích dưới đường cong khi sử dụng điểm GALAD chẩn đoán là tốt nhất với giá trị 0,976 với độ nhạy 96,3% và độ đặc hiệu 84,1%[11]. Theo nghiên cứu của Berhane và

cộng sự, sử dụng điểm GALAD chẩn đoán cho diện tích dưới đường cong AUC chẩn đoán UTBMTBG là cao nhất so với các dấu ấn riêng lẻ với giá trị lần lượt ở nhóm người Anh, Nhật Bản, Đức lần lượt là: 0,97; 0,93; 0,94[6]. Tác giả Yang và cộng sự nghiên cứu trên 111 bệnh nhân UTBMTBG và 180 bệnh nhân xơ gan, viêm gan B cho kết quả giá trị diện tích dưới đường cong ROC của điểm GALAD chẩn đoán bệnh là 0,95 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với AUC của siêu âm là 0,82 ($p < 0,01$)[12].

V. KẾT LUẬN

Sử dụng điểm GALAD chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho diện tích dưới đường cong tốt nhất so với xét nghiệm bộ 3 riêng lẻ với AUC = 0,94 tại điểm cắt 1,13; độ nhạy 91,9%; độ đặc hiệu 81,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Cancer today.** <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 16/05/2021.
- Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. và cộng sự.** (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69 (1), 182–236.
- Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa** hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu, 2020, Nhà xuất bản Y học.
- Zhang B. và Yang B.** (1999). Combined α fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*, 6(2), 108–110.
- Lim T.S., Kim D.Y., Han K.-H. và cộng sự.** (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.
- Berhane S., Toyoda H., Tada T. và cộng sự.** (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.e6.
- Park S., Jang J., Jeong S.W. và cộng sự.** (2017). Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 96, e5811.
- Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y. và cộng sự.** (2010). AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of UTBMTBG. *J Gastroenterol*, 45(12), 1272–1282.
- Xu F., Zhang L., He W. và cộng sự.** (2021). The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dis Markers*, 2021, 8868370.
- Kudo M.** (2018). Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *LIC*, 7(2), 134–147.
- Caviglia G.P., Abate M.L., Petrini E. và cộng sự.** (2016). Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. *Hepatology Res*, 46(3), E130–135.
- Yang J.D., Addissie B.D., Mara K.C. và cộng sự.** (2019). GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 28(3), 531–538.