

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN THỊ THU THẢO

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CÁC XÉT NGHIỆM
ALPHA-FETOPROTEIN (AFP), AFP-L3%
VÀ DES-GAMMA CARBOXYPROTHROMBIN (DCP)
TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ
BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

NGÀNH: HÓA SINH Y HỌC

MÃ SỐ: 62720112

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh, Năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS.BS. LÊ XUÂN TRƯỜNG

2. PGS.TS.BS. NGUYỄN THỊ BĂNG SƯƠNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án đã được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường
hợp tại: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Vào hồi giờ phút, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP.HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

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. 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. Do vậy nhu cầu tìm ra các chỉ dấu sinh học giúp phát hiện ung thư sớm, trước khi xuất hiện khối u để chẩn đoán sớm là vấn đề cấp thiết trên toàn thế giới. Trước đây, chiến lược sàng lọc nhằm phát hiện sớm UTBMTBG gồm việc đo mức nồng độ α -fetoprotein (AFP) huyết thanh và siêu âm ổ bụng 3 - 6 tháng một lần. Tuy nhiên, mức độ AFP huyết thanh có tỷ lệ âm tính giả cao khi khối u còn nhỏ (giai đoạn sớm) và tỷ lệ dương tính giả cũng cao vì mức nồng độ AFP cũng có thể tăng ở bệnh nhân xơ gan hoặc viêm gan mạn 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 (Des-gamma-carboxy prothrombin) để tầm soát UTBMTBG.

Các tác giả Nhật Bản đã phát hiện hai chỉ dấu giúp phát hiện thư gan sớm quan trọng khác là AFP L3 và DCP, DCP còn được gọi là PIVKA II (protein induced by vitamin K absence or antagonists II) có hiệu quả trong việc chẩn đoán sớm UTBMTBG. Ở bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml, khi kết hợp với AFP-L3% và DCP thì xét nghiệm có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 94%³. GALAD là một mô hình toán phân tích đa biến (multivariate analyse model) dựa trên 5 thông số, gồm ba chỉ dấu 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 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 chỉ dấu 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 thang điểm khác được xây dựng trên bộ ba AFP, AFP-L3% và DCP và kết quả siêu âm là GALADUS nhằm nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu.

Tại Việt nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ung thư gan, cũng như sử dụng các chỉ dấu ung thư để chẩn đoán sớm xác định ung thư gan nhưng việc kết hợp các chỉ dấu ung thư, đặc biệt là giá trị của các thang điểm kết hợp còn chưa được đánh giá đầy đủ. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu giá trị các xét nghiệm alpha-fetoprotein (AFP), AFP-L3% và des-gamma carboxyprothrombin (DCP) trong chẩn đoán bệnh ung thư biểu mô tế bào gan” để trả lời câu hỏi nghiên cứu: **“Các xét nghiệm alpha-fetoprotein (AFP), AFP-L3%, des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) và các thang điểm kết hợp có giá trị như thế nào trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan?”**.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của các xét nghiệm alpha-fetoprotein (AFP), AFP-L3%, des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) và các thang điểm kết hợp trong chẩn đoán bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

2. Xác định mối liên quan giữa các xét nghiệm alpha-fetoprotein (AFP), AFP-L3%, des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) và các thang điểm kết hợp với đặc điểm khối u gan và các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, công thức máu và đông máu.

Tính cấp thiết của đề tài:

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư khá phổ biến trên thế giới, đứng hàng thứ 6 và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư. Điều đáng lưu ý là tần suất mới mắc gần bằng với tỷ lệ tử vong do phát hiện trễ và các phương cách trị liệu còn hạn chế khi người bệnh đến ở giai đoạn tiến xa. Chính vì vậy, việc phát hiện sớm và chính xác HCC có ý nghĩa rất quan trọng trong thực tiễn lâm sàng, góp phần cải thiện tiên lượng sống và giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân. Rất nhiều nghiên cứu đã và

đang tập trung vào việc tìm kiếm các phương cách tốt nhất, ít xâm lấn nhất để chẩn đoán HCC. Bên cạnh chỉ dấu ung thư kinh điển là AFP, hiện nay đã có nhiều các chỉ dấu ung thư khác như AFP-L3%, DCP, Glypican-3 (GLP-3)... đã được nghiên cứu và ứng dụng trong việc phát hiện sớm HCC phối hợp với siêu âm bụng, chụp X quang cắt lớp vi tính (CT scan) hoặc cộng hưởng từ (MRI). Đề tài này nghiên cứu về giá trị của bộ ba chỉ dấu ung thư gan AFP, AFP-L3% và DCP sẽ góp phần cung cấp các thông tin hữu ích giúp các nhà lâm sàng tự tin hơn để áp dụng trong chẩn đoán HCC một cách chính xác và sớm nhất. Qua đó, triển khai thường quy và rộng rãi tại các cơ sở y tế.

Những đóng góp mới của luận án

- Phân tích được các giá trị về nồng độ, độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3%, DCP (PIVKA II) và thang điểm GALAD, GALADUS trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

- Giá trị của thang điểm GALADUS (ngưỡng cắt $-0,97$, độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 97%) có độ nhạy và đặc hiệu cao nhất trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

- Nồng độ AFP, DCP, tỷ lệ AFP-L3% và các thang điểm kết hợp GALAD, GALADUS tương quan thuận mức độ thấp với kích thước khối u trên nhóm UTBMTBG.

- Nồng độ AFP có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, bạch cầu, tiểu cầu.

- Tỷ lệ AFP-L3% có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, tiểu cầu.

- Nồng độ DCP có nồng độ tương quan thuận mức độ thấp với Bilirubin total và bạch cầu, tương quan nghịch mức độ thấp với hồng cầu.

- Thang điểm GALAD, GALADUS tương quan thuận với AFP, AFP-L3%, DCP, AST, WBC, PLT. Ngoài ra thang điểm GALADUS còn tương quan thuận mức độ thấp với ALT.

Bố cục luận án

Toàn bộ luận án dài 116 trang, Đặt vấn đề 2 trang, Tổng quan 36 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang, Kết quả nghiên

cứu 26 trang, Bàn luận 23 trang, Kết luận 2 trang và Kiến nghị 1 trang. Có 32 bảng, 1 biểu đồ, 21 hình, có 132 tài liệu tham khảo (21 Tiếng Việt, 111 Tiếng Anh).

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về ung thư gan

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

Trên thế giới, tỷ lệ mắc UTBMTBG tại các nước đang phát triển cao hơn rất nhiều tại các nước phát triển. Tỷ lệ cao nhất mắc UTBMTBG thường nằm tại các nước Đông Á. Hầu hết các trường hợp UTBMTBG (>80%) xảy ra ở châu Phi cận Sahara và Đông Á, với tỷ lệ hơn 20/100.000 người. Ở khu vực này, nguyên nhân hàng đầu là do nhiễm HBV mạn tính chiếm tỉ lệ 40 - 90% các trường hợp mắc UTBMTBG.

Tuổi xuất hiện bệnh cũng thay đổi tùy theo các nước và vùng địa lý khác nhau. Ung thư gan ở những vùng có tỷ lệ cao như châu Á, châu Phi có tuổi trung bình thấp hơn 10 - 20 tuổi so với những vùng có tỷ lệ mắc thấp như Bắc Mỹ, Bắc Âu, Quảng Đông - Trung Quốc tỷ lệ ung thư gan cao nhất nhóm 45-55 tuổi, Tây Âu tỷ lệ cao nhất 61,4 tuổi. Điều này có thể lý giải do lứa tuổi phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ khác nhau giữa các vùng địa lý. Châu Á (trừ Nhật Bản) và Châu Phi nơi có tỉ lệ nhiễm HBV cao chủ yếu do đường lây truyền từ mẹ sang con (Châu Á); hoặc trong sinh hoạt ăn uống giữa các anh chị em khi còn nhỏ (Châu Phi). Còn ở Nhật Bản và các nước phương Tây tỉ lệ nhiễm HCV nhiều hơn HBV và đường lây truyền qua máu sẽ xuất hiện ở lứa tuổi lớn hơn.

Tại Việt Nam, năm 2010, nghiên cứu của tác giả Dương Anh Vương và cs về xu hướng mắc ung thư của Việt Nam từ 1993 - 2007 ghi nhận ung thư gan đứng hàng thứ 3 trong các bệnh lý ung thư ở nam (tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi là 21,98/100.000, số liệu 2006-2007) và nằm trong số 10 bệnh lý ung thư hay gặp nhất ở nữ (tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi là 5,88/100.000). Báo cáo dịch tễ năm 2012 của Lê

Hoàng Minh và cộng sự thống kê tần suất và xu hướng bệnh dựa trên số liệu ghi nhận ung thư quần thể của Đơn vị ghi nhận ung thư TP. HCM giai đoạn 2006-2010 cho thấy ung thư gan là loại ung thư đứng hàng thứ 2 sau ung thư phổi, với tỷ lệ mắc thô là 17,3 và tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 27,5 trên 100.000 dân. 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 từ năm 2013 đến năm 2016, trong đó có 17.061 bệnh nhân ung thư, tỷ lệ ung thư gan đứng vị trí thứ 5

1.1.2. Những yếu tố nguy cơ ung thư gan

Nhiễm HBV mạn tính chiếm khoảng 50% tổng số các trường hợp UTBMTBG và nó là yếu tố nguy cơ hàng đầu của bệnh UTBMTBG trong hầu hết các khu vực của châu Á (trừ Nhật Bản là nước có yếu tố nguy cơ chính cho UTBMTBG là bệnh viêm gan C mạn) và châu Phi cận Sahara có tỷ lệ mắc cao của UTBMTBG. Tỷ lệ kháng nguyên bề mặt HBV dương tính (HBsAg (+) ở bệnh nhân UTBMTBG rất khác nhau theo vùng địa lý: 3% ở Thụy Điển, 10% ở Hoa Kỳ, 10% - 15% ở Nhật Bản, 19% ở Ý, 55% ở Hy Lạp, và 70% Hàn Quốc.

Tỷ lệ nhiễm HCV toàn cầu được ước tính là 2% (khoảng 180 triệu người) và thay đổi đáng kể giữa các vùng khác nhau, phổ biến ở các nước Nhật Bản, Châu Âu, và Hoa Kỳ. Mặc dù nhiễm HCV tương tự nhau trong dân số của Nhật Bản, Nam Âu và Bắc Mỹ nhưng ở bệnh nhân UTBMTBG tỉ lệ nhiễm HCV cao nhất là Nhật Bản (80%- 90%), tiếp theo là Ý (44% - 66%), và sau đó Hoa Kỳ (30% - 50%).

Gan bị xơ chai bởi 3 quá trình xảy ra đồng thời hay nối tiếp nhau: viêm, hoại tử nhu mô gan, tăng sinh mô xơ tạo thành những hòn, cục và tiểu thùy giả. Đặc trưng này của xơ gan góp phần phát triển ung thư biểu mô tế bào gan. Xơ gan hiện diện ở 80 -90% bệnh nhân UTBMTBG và mỗi năm có khoảng 3 - 5% bệnh nhân xơ gan sẽ phát triển thành UTBMTBG.

1.2. Các phương pháp chẩn đoán UTBMTBG

Những khuyến cáo gần nhất của AASLD, APASL năm 2010 và EASL năm 2012 đều đưa ra phác đồ chẩn đoán UTBMTBG dựa trên

hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác nhau (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ). Siêu âm sử dụng cho mục đích sàng lọc, không cho mục đích chẩn đoán xác định. Tuy nhiên siêu âm sử dụng chất tương phản âm có độ nhạy cảm như CT hoặc MRI (chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ) có thể sử dụng để chẩn đoán xác định UTBMTBG.

Phương pháp chẩn đoán có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất vẫn là sinh thiết hoặc chọc hút tế bào để làm xét nghiệm mô bệnh học và/hoặc tế bào học. Tuy nhiên, hầu hết các hướng dẫn đều khuyến nghị nên tránh sinh thiết vì biến chứng chảy máu và có một tỉ lệ khoảng 2.7% lan rộng khối u theo đường kim sinh thiết trừ khi chẩn đoán chính xác bị nghi ngờ không thể thực hiện được bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và AFP.

Năm 2020, Bộ Y tế đã cập nhật hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị căn UTBMTBG. Chẩn đoán xác định UTBMTBG khi tổn thương ở gan 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.

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là UTBMTBG.

1.3. Các chỉ dấu UTBMTBG

1.3.1. Chỉ dấu ung thư Alpha- fetoprotein (AFP)

AFP là một protein huyết tương chủ yếu được sản xuất bởi túi noãn hoàng và gan, xuất hiện đầu tiên lúc bào thai 30 ngày sau khi thụ thai sau đó sự tổng hợp đạt tối đa ở nồng độ khoảng 3g/l ở tuần thứ 12 đến 16 của thai nhi sau đó giảm dần cho tới lúc sinh. Sau khi sinh, nồng độ AFP giảm nhanh chóng dưới 10 ng/ml trong vòng 18 tháng đầu tiên. Ở người lớn bình thường, nồng độ AFP khoảng 5-10 ng/ml.

1.3.2. Alpha-feto protein Lens 3 (AFP-L3)

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. 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.

1.3.3. Chỉ dấu ung thư Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)

Des-gamma carboxyprothrombin (DCP), tên gọi khác là protein induced by vitamin K absence/antagonist-II (PIVKA-II), là một dạng protein đông máu bất thường.

Nghiên cứu của Liebman HA và cộng sự năm 1984 lần đầu tiên mô tả việc sử dụng DCP như một chỉ dấu của ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG), nó xuất hiện ở 91% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, trong khi không xác định được bệnh lý gan khác. Nghiên cứu so sánh của Volk ML và cộng sự năm 2007 các chất chỉ dấu ung thư nhận thấy DCP ít chịu ảnh hưởng với các yếu tố nguy cơ của UTBMTBG (như xơ gan), và do đó hữu ích nhất trong việc dự đoán UTBMTBG. DCP giúp phân biệt UTBMTBG với các bệnh lý gan không ác tính khác. Hơn nữa, kết hợp phân tích DCP và alpha-fetoprotein (AFP) đã được chứng minh có thể dự đoán tốt hơn UTBMTBG giai đoạn sớm.

1.3.4. Mô hình GALAD, GALADUS

Mô hình GALAD được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG, tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba chỉ dấu khối u AFP, AFP-L3%, DCP và kết hợp thêm giới tính (Gender), tuổi (Age) theo phương trình sau:

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

Lấy số mũ (exponential) của yếu tố dự báo tuyến tính (Z), dự đoán UTBMTBG $\text{Pr}(\text{UTBMTBG})$ ở bệnh nhân (xếp từ 0 đến 1) được đánh giá bằng phương trình:

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

Năm 2019, tác giả Yang JD và cộng sự đã xây dựng thang điểm GALADUS dựa trên GALAD và siêu âm (ngưỡng cắt -0.18 , độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 91%). Mô hình này cho kết quả có độ chính xác cao hơn thang điểm GALAD (ngưỡng cắt -1.18 , độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 79%) trong chẩn đoán UTBMTBG. Trong điều kiện siêu âm được chuẩn hóa và quản lý chất lượng tốt sẽ hỗ trợ đắc lực cho phát hiện và chẩn đoán UTBMTBG. Do đó, thang điểm GALADUS kết hợp siêu âm và thang điểm GALAD cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với sử dụng thang điểm GALAD đơn lẻ.

Thang điểm GALADUS được tính toán dựa trên công thức sau:

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

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân chẩn đoán BGM, đã được xác nhận dương tính với vi-rút viêm gan HBV và/hoặc HCV đến khám và điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 04 năm 2018 đến tháng 12 năm 2019

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh nhân UTBMTBG

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư gan của Bộ y tế năm 2012 khi có một trong ba tiêu chuẩn sau:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là ung thư biểu mô tế bào gan
- Hình ảnh điển hình dựa trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có tương phản từ và AFP $>400\text{ng/mL}$
- Hình ảnh điển hình dựa trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có tương phản từ và AFP cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400ng/mL) kèm theo có nhiễm HBV hoặc HCV.

2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh nhân bệnh gan mạn

Bệnh nhân bị viêm gan virus B mạn tính: HBsAg (+) > 6 tháng, nồng độ AST/ALT bình thường hoặc tăng, có bằng chứng tổn thương mô bệnh học tiến triển, xơ gan (xác định bằng sinh thiết gan hoặc đo độ đàn hồi gan hoặc Fibrotest hoặc chỉ số APRI) mà không do căn nguyên khác

Bệnh nhân bị viêm gan virus C mạn tính: Anti HCV 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)

Bệnh 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.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các bệnh án có số liệu không rõ ràng, nghi ngờ chẩn đoán.
- Bệnh nhân nhiễm HIV thông qua xét nghiệm trước mổ.
- Bệnh nhân đang có thai.
- Bệnh nhân có tiền sử thiếu hụt vitamin K thông qua hỏi bệnh sử

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong khoảng thời gian từ tháng 04 năm 2018 đến tháng 12 năm 2019 tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cơ mẫu nghiên cứu

2.4.1. Tính toán cỡ mẫu cho mục tiêu 1:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng diện tích dưới đường cong (AUC)

Trong đó VAUC là diện tích dưới đường cong ROC

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Khôngbệnh}} \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 V_{AUC}}{d^2}$$

$$V_{AUC} = (0.0099 \times e^{-a^2/2}) (6a^2 + 16)$$

$$a = 1.414 \times Z_{AUC}$$

Z_{α}^2 là xác suất của phân phối chuẩn với $\alpha = 0,05$ thì Z_{α}^2 có giá trị là 1,96

d là sai số ước tính

Theo kết quả nghiên cứu từ tác giả Gian Paolo Caviglia thì AUCROC của AFP, AFP-L3%, DCP trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 0,891; 0,867; 0,870.

Với sai số cho phép d là 0,05 thì cỡ mẫu tối thiểu ở mỗi nhóm theo từng chỉ số AFP, AFP-L3%, DCP là 115, 137 và 134;

2.4.2. Tính toán cỡ mẫu cho mục tiêu 2:

Áp dụng công thức ước lượng cỡ mẫu một hệ số liên quan

$$n \geq \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \log_e \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

Z_{α}^2 là xác suất của phân phối chuẩn với $\alpha = 0,05$ thì Z_{α}^2 có giá trị là 1,96

d là sai số ước tính,

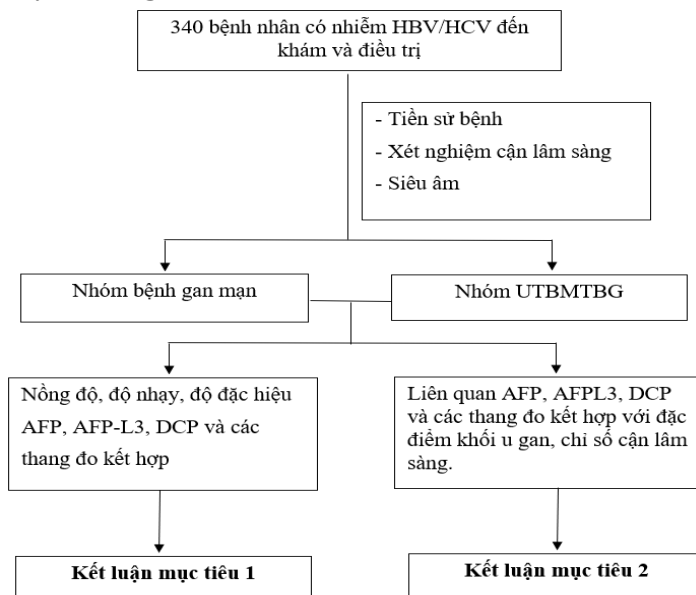
α là sai lầm loại một, β là sai lầm loại hai

Theo kết quả nghiên cứu từ tác giả Amanullah Abbasi (2012) thì mối liên quan của AFP với kích thước khối u là $r = 0,472$. Mối liên quan giữa DCP và kích thước khối u theo nghiên cứu của Razvan Cerban (2018) là $r = 0,5$.

Với sai số α và β là 0,05 thì cỡ mẫu tối thiểu cho chỉ số AFP và DCP lần lượt là 53 và 47.

Như vậy cỡ mẫu chung cho nghiên cứu tối thiểu là 137 mẫu ở mỗi nhóm BGM và UTBMTBG. Thực tế trong quá trình thực hiện, nhóm nghiên cứu thu thập được 170 mẫu ở mỗi nhóm, tổng số lượng mẫu là 340.

2.7. Quy trình nghiên cứu



2.6. Phương pháp, công cụ đo lường và thu thập số liệu

Các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu.

Các xét nghiệm sinh hóa: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin, bilirubin total được thực hiện trên hệ thống máy AU5800 hãng Beckman Counter – Mỹ.

Các xét nghiệm miễn dịch: HBsAg, Anti HCV thực hiện bằng nguyên lý điện hóa phát quang với độ nhạy, độ đặc hiệu cao trên hệ thống máy Cobas 8000.

Xét nghiệm huyết học: đếm số lượng tiểu cầu, hồng cầu, bạch cầu thực hiện trên hệ thống máy Sysmex XN-9000 – Nhật Bản

Xét nghiệm đông máu: thời gian prothrombin chuẩn hóa (PT/INR), fibrinogen, APTT được thực hiện trên hệ thống máy ACL 550 của hãng Instrumentation Laboratory – Mỹ.

Xét nghiệm AFP, AFP-L3%, DCP huyết thanh bằng hệ thống máy μ TASWako® i30 – Nhật Bản sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh

quang kết hợp điện di miễn dịch trên vi chip. Các phản ứng kháng nguyên – kháng thể diễn ra trong pha lỏng, hỗn hợp sau đó được phân tách, điện di, đo cường độ huỳnh quang.

Tính toán các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3%, DCP

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

$$\text{GALADUS} = -12.79 + 0.09 \times \text{Tuổi} + 1.74 \times (\text{giới tính nam} = 1 \text{ và giới tính nữ} = 0) + 2.44 \times \log_{10}(\text{AFP}) + 0.04 \times \text{AFP-L3} + 1.39 \times \log_{10}(\text{DCP}) + 3.56 \times (\text{siêu âm dương tính} = 1 \text{ và siêu âm âm tính} = 0)$$

2.6.4. Đảm bảo chất lượng cho các xét nghiệm

Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh được công nhận đạt hệ thống quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012 từ năm 2017, đảm bảo các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu có độ chính xác và tin cậy cao.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê. Các biến số định tính được trình bày dưới dạng số ca bệnh, tỉ lệ phần trăm, dung phép kiểm chi bình phương để so sánh sự khác biệt có hay không có ý nghĩa ở mức 95% ở các nhóm. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn hoặc giá trị trung vị và min, max.

Tính độ nhạy, độ chuyên biệt, giá trị tiên đoán dương và âm theo từng giá trị điểm cắt (cut-off) của des- γ -carboxyprothrombin (DCP), α -fetoprotein (AFP) và AFP-L3% và chọn ra giá trị điểm cắt tốt nhất bằng phân tích đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic). Để phân tích sâu hơn độ chính xác của xét nghiệm thì diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the ROC Curve) từ đường cong ROC sẽ được tính toán. So sánh AUC của các thang điểm kết hợp bằng phép kiểm DeLong trên phần mềm Medcalc.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của hội đồng y đức Đại học Y Dược TP.HCM số 393/ĐHYD-HĐ ngày 15 tháng 11 năm 2016.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia vào quá trình nghiên cứu và có quyền từ chối tiếp tục tham gia vào bất cứ lúc nào.

- Các thông tin thu thập từ người tham gia nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ dùng vào mục đích nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ tháng 04 năm 2017 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). Trong nhóm BGM, số lượng bệnh nhân xơ gan chiếm 21/170 ca (tỷ lệ 12,4%)

3.1. Một số đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

3.1.1. Tuổi của bệnh nhân

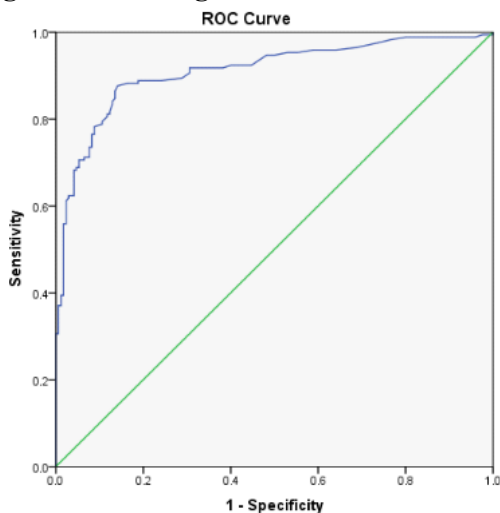
Bảng 3.1. Tuổi trung bình của các nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm UTBMTBG		Nhóm BGM	
	n	(%)	n	(%)
< 50 tuổi	30	17,6	109	64,1
50 – 70 tuổi	117	68,8	54	31,8
> 70 tuổi	23	13,5	7	4,1
Tổng	170	100	170	100
X ± SD	59,8 ± 11,3* Tuổi nhỏ nhất: 26 Tuổi lớn nhất: 97		46,5 ± 13,8* Tuổi nhỏ nhất: 22 Tuổi lớn nhất: 103	
P	P = 0,0001 < 0,05			

Nhận xét: Kết quả cho thấy, nhóm UTBMTBG có độ tuổi trung bình là $59,8 \pm 11,3$ cao hơn so với nhóm BGM là $46,5 \pm 13,8$, $p < 0,0001$. Ở nhóm BGM, phân bố theo nhóm tuổi <50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%), nhóm tuổi 50-70 tuổi chiếm tỷ lệ thấp hơn (31,8%) và thấp nhất là nhóm >70 tuổi (4,1%); trong khi đó ở nhóm UTBMTBG nhóm tuổi <50 tuổi chiếm 17,6%, nhóm 50-70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (68,8%) và nhóm >70 tuổi chiếm 13,5%.

3.2. Kết quả về nồng độ, độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3%, DCP trong chẩn đoán UTTBBM gan

3.2.1. Ngưỡng của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG



Hình 3.1. Đường cong ROC cho nồng độ AFP để phân biệt giữa UTBMTBG và BGM với $AUC = 0.910$; $p < 0.05$

Nhận xét: Hình 3.1 chỉ ra diện tích dưới đường cong ROC của AFP là $0.910 > 0.5$ cho thấy xét nghiệm AFP có giá trị trong việc phát hiện UTBMTBG trên bệnh nhân viêm gan mạn.

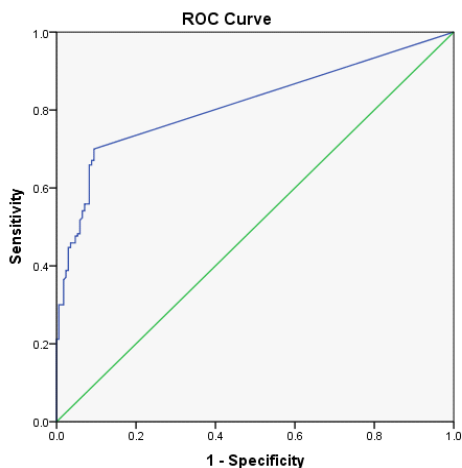
Bảng 3.2. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu tại các điểm cắt của nồng độ AFP

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Hệ số J	Khoảng cách d
10,0	0,67	0,96	0,6	0,10
20,4	0,57	0,98	0,55	0,18
40,0	0,45	0,98	0,44	0,30

Nhận xét: Ngưỡng cắt tối ưu được xác định dựa trên hệ số J của Youden (Youden Index) lớn nhất và khoảng cách d từ điểm cắt tới đỉnh cao nhất trục tung có giá trị nhỏ nhất. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, ngưỡng 10

ng/ml của AFP có độ nhạy (67%) và độ đặc hiệu (96%) tốt nhất cho chẩn đoán UTBMTBG.

3.2.2. Ngưỡng của AFP-L3% trong chẩn đoán UTBMTBG



Hình 3.2. Đường cong ROC cho giá trị AFP-L3% để phân biệt giữa UTBMTBG và BGM với $AUC = 0.814$; $p < 0.05$

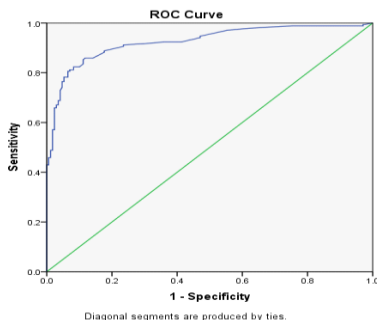
Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của AFP-L3% là $0.814 > 0.5$ cho thấy xét nghiệm AFP-L3% có giá trị trong việc phát hiện UTBMTBG trên bệnh nhân viêm gan mạn.

Bảng 3.3. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu tại các điểm cắt của giá trị AFP-L3%

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Hệ số J	Khoảng cách d
4,95	0,58	0,93	0,48	0,19
10,00	0,43	0,97	0,40	0,32

Nhận xét: Ngưỡng cắt tối ưu được xác định dựa trên hệ số J của Youden (Youden Index) lớn nhất và khoảng cách d từ điểm cắt tối đỉnh cao nhất trục tung có giá trị nhỏ nhất. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, ngưỡng cắt 4,95% của AFP-L3% có độ nhạy (58%) và độ đặc hiệu (93%) tốt nhất cho chẩn đoán UTBMTBG.

3.2.3. Ngưỡng của DCP trong chẩn đoán UTBMTBG



Hình 3.5. Đường cong ROC cho nồng độ DCP để phân biệt giữa UTBMTBG và BGM với $AUC = 0.925$; $p < 0.05$

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của DCP là $0.925 > 0.5$ cho thấy xét nghiệm DCP có giá trị trong việc phát hiện UTBMTBG trên bệnh nhân viêm gan mạn.

Bảng 3.4. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu tại các điểm cắt của nồng độ DCP

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Hệ số J	Khoảng cách d
20,91	0,91	0,76	0,67	0,06
40,00	0,76	0,95	0,71	0,06
60,00	0,68	0,96	0,65	0,06

Nhận xét: Ngưỡng cắt tối ưu được xác định dựa trên hệ số J của Youden (Youden Index) lớn nhất và khoảng cách d từ điểm cắt tối đỉnh cao nhất trục tung có giá trị nhỏ nhất, Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, ngưỡng cắt 40 mAU/mL của DCP có độ nhạy (76%) và độ đặc hiệu (95%) tốt nhất cho chẩn đoán UTBMTBG.

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

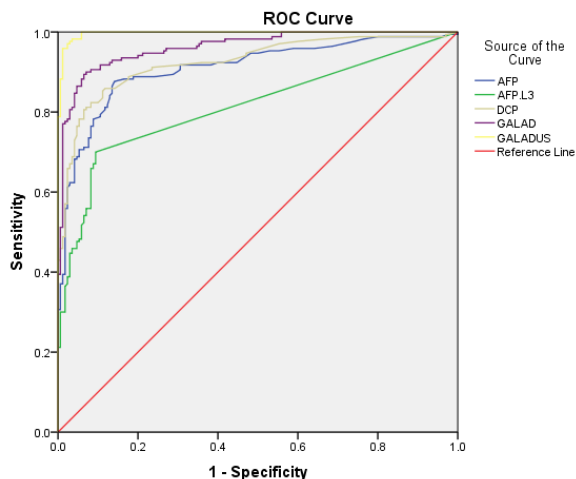
Bảng 3.5. Giá trị của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3%, DCP ở nhóm UTBMTBG và nhóm BGM

	Nhóm UTBMTBG (n = 170)	Nhóm BGM (n = 170)	Giá trị p
GALAD	4,10 (2,02 – 8,30)	-2,55 (-3,99 – (-1,31))	< 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 giá trị các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3%, DCP ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm BGM. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.



Hình 3.4. Đường cong ROC của mức nồng độ AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp 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 3.6. 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
GALAD	0,962 (0,944 – 0,981)	0,7	90%	92,9%
GALADUS	0,997 (0,994 – 1)	-0,97	97,6%	97%

Nhận xét: Độ nhạy và độ đặc hiệu của các tham điểm kết hợp kết hợp AFP, AFP-L3%, DCP đều đạt trên 90%. Khi so sánh giá trị chẩn đoán của các thang điểm kết hợp trên, nhóm nghiên cứu nhận thấy thang đo GALADUS tại điểm cắt -0,97 sẽ có giá trị cao nhất trong việc phát hiện UTBMTBG với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 97,6% và 97%.

3.3. Mối liên hệ giữa AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG với đặc điểm khối u và chỉ số cận lâm sàng

3.3.1. Nồng độ AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG theo kích thước u

Tỷ lệ AFP-L3%, DCP và thang điểm GALAD, GALADUS có tương quan thuận với kích thước khối u trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG với r lần lượt là 0,290; 0,240; 0,485; 0,487 ($p < 0,05$).

3.3.2. Nồng độ AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG theo số lượng u

Tỷ lệ AFP-L3%, nồng độ DCP và thang điểm GALAD, GALADUS có tương quan thuận với kích thước khối u trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG với r lần lượt là 0,165; 0,192; 0,275; 0,279 ($p < 0,05$).

3.3.3. Nồng độ AFP, AFP-L3, DCP ở nhóm UTBMTBG theo phân loại BCLC

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ AFP, DCP, tỷ lệ AFP-L3%, theo phân loại BCLC cụ thể nhóm B, C có trung vị AFP, AFP-L3%, DCP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 0, A.

3.3.4. Liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3, DCP huyết thanh với AST, ALT ở nhóm UTBMTBG

Sự khác biệt về mức nồng độ AFP, trung bình phần trăm AFP-L3 và DCP của nhóm UTBMTBG có ALT > 41 U/L với nhóm ALT ≤ 41 U/L đều không có ý nghĩa thống kê.

3.3.5. Mối liên hệ giữa AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp ở nhóm UTBMTBG với chỉ số cận lâm sàng

Sau khi phân tích hệ số tương quan Pearson, nhóm nghiên cứu nhận thấy kết quả sau:

Nồng độ AFP có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, bạch cầu, tiểu cầu.

Tỷ lệ AFP-L3% có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, tiểu cầu.

Nồng độ DCP có nồng độ tương quan thuận mức độ thấp với Bilirubin và bạch cầu bên cạnh đó DCP tương quan nghịch mức độ thấp với hồng cầu.

Thang điểm GALAD, GALADUS tương quan thuận với AFP, AFP-L3%, DCP, AST, WBC, PLT. Ngoài ra thang điểm GALADUS còn tương quan thuận mức độ thấp với ALT.

3.4. Giá trị của DCP trong phát hiện xâm lấn tĩnh mạch cửa

Diện tích dưới đường cong ROC của DCP là $0,746 > 0,5$ cho thấy xét nghiệm DCP có giá trị trong việc phát hiện xâm lấn tĩnh mạch cửa trên bệnh nhân UTBMTBG.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

4.1.1. Phân bố theo tuổi, giới

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 170 bệnh nhân UTBMTBG có độ tuổi trung bình là $59,8 \pm 11,3$; 170 nhóm BGM có tuổi trung bình là $46,5 \pm 13,8$. Qua tuổi trung bình 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. Tuổi trung bình BN UTBMTBG trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu ở trong nước là tương đương nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi, nam chiếm chủ yếu (80%), nữ (20%), tỷ lệ nam/nữ là 4/1. Chênh lệch về tỷ lệ mắc UTBMTBG ở nam và nữ vẫn chưa thực sự được hiểu rõ. Có thể do tỷ lệ các yếu tố nguy cơ UTBMTBG ở nam cao hơn nữ. Điều này được giải thích là do một số yếu tố nguy cơ gây xơ gan như nghiện rượu và viêm gan B gặp chủ yếu ở nam giới, cùng với vai trò Testosteron gây ra sự khác biệt này. Giả thuyết về sự liên quan giữa hormon sinh dục với tiến triển của ung thư gan đã được đề cập trong một số nghiên cứu. Các nghiên cứu nhận thấy testosterone làm tăng các con đường dẫn truyền thông qua thụ thể androgen có thể ảnh hưởng đến sự phát sinh UTBMTBG liên quan đến HBV ở nam giới. 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.

4.2. Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu AFP, AFP-L3%, DCP và các thang điểm kết hợp trong chẩn đoán UTTBBMG

❖ Về chỉ số AFP

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ngưỡng cắt 10 ng/ml của AFP có độ nhạy (67%) và độ đặc hiệu (96%) là tốt nhất cho chẩn đoán UTBMTBG. Trong nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc và các cộng sự (2021), tác giả xác định với điểm cắt AFP lớn hơn 14,62 ng/mL thì độ nhạy và độ đặc của xét nghiệm này trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 88,6% và 58,6%, diện tích dưới đường cong AUC = 0,768 84. Nhóm nghiên cứu nhận thấy rằng độ nhạy của chúng tôi thấp hơn nhưng độ đặc hiệu cao hơn so với nghiên cứu trên. Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Đặng Trung Thành (2020) thì với điểm cắt AFP là 12,6 ng/mL, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTTBBMG tương ứng là 66,7% và 64,4%. Chỉ dấu AFP đã được biết đến từ lâu với ý nghĩa dùng để góp phần chẩn đoán ung thư gan. Tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm này chưa cao vì AFP còn tăng trong một số bệnh lý khác UTBMTBG như viêm gan mạn hoặc xơ gan. Qua nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của một số tác giả khác chỉ ra có thể có sự khác nhau về nồng độ AFP để chẩn đoán UTBMTBG khi xem xét ở các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao như xơ gan, viêm gan mạn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với một số kết quả các nghiên cứu trong và ngoài nước đã đưa ra ở trên

❖ Về chỉ số AFP-L3%

Để khắc phục nhược điểm độ nhạy và đặc hiệu thấp của xét nghiệm AFP trong phân biệt sự gia tăng nồng độ chất này do ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh gan lành tính, có thể sử dụng chỉ số AFP-

L3%. AFP-L3 huyết thanh chủ yếu có nguồn gốc từ các tế bào ung thư gan, nồng độ tăng tuyến tính với sự phát triển của ung thư gan, do đó đồng vị AFP-L3 sẽ phản ánh chính xác hơn để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan so với tổng mức AFP. 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 sẽ thay đổi khi các tác giả chọn điểm cắt và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu khác nhau.

❖ Về chỉ số DCP

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy rằng tại ngưỡng cắt 40 mAU/mL, DCP có độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 95% là tốt nhất cho chẩn đoán UTBMTBG. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước và thế giới. Kể từ báo cáo đầu tiên của tác giả Liebman vào những năm thập kỷ 19, PIVKA- II đã được xác định là một dấu ấn đặc hiệu cao đối với bệnh nhân mắc UTTBBMG và đồng thời là yếu tố tiên lượng cho chẩn đoán sớm bệnh này 116. Điểm cắt cho xét nghiệm PIVKA-II giữa các nghiên cứu không có nhiều sự khác biệt. Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu so sánh nêu trên góp phần củng cố điều này khi cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của DCP trong chẩn đoán UTTBBMG là cao hơn so với xét nghiệm AFP và AFP-L3%.

❖ Thang điểm GALAD

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng kết quả các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3%, DCP ở nhóm UTBMTBG và nhóm BGM có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê: thang điểm GALAD ở nhóm BGM là -2,55 (-3,99 – (-1,31)) trong khi đó nhóm UTBMTBG là 4,10 (2,02 – 8,30). Độ nhạy và đặc hiệu của thang điểm GALAD tại giá trị điểm cắt 0,70 trong chẩn đoán UTTBBMG lần lượt là 90,0% và 92,9. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước.

Các nghiên cứu về bệnh học cho thấy sinh học khối u UTBMTBG rất không đồng nhất, các chất liệu tổng hợp của dấu ấn sinh học và các yếu tố lâm sàng liên quan đến nguy cơ UTBMTBG đã được nghiên cứu để cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của phát hiện sớm UTBMTBG.

Thang điểm GALAD là một thuật toán hiệu quả khách quan, không phụ thuộc yếu tố chủ quan, không phân biệt căn nguyên bệnh.

❖ Thang điểm GALADUS

Điểm GALAD bổ sung cho siêu âm để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan và nó đặc biệt quan trọng ở nhóm bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan giai đoạn nặng hoặc béo phì có nguy cơ siêu âm âm tính giả. Do đó thang điểm GALADUS được đề xuất là kết hợp điểm giữa GALAD và kết quả siêu âm gan, được chứng minh là vượt trội hơn so với siêu âm hoặc điểm GALAD đơn lẻ, giúp cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTBMTBG. Các bác sĩ tại Nhật Bản, nơi có tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan cao, đã sử dụng các dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3% và PIVKA-II trong nhiều năm để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cũng như để thực hiện giám sát các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cao. Mặc dù các hướng nghiên cứu tìm các chỉ dấu mới cho ung thư biểu mô tế bào gan đang được tiếp tục nghiên cứu, một cách tiếp cận khác là kết hợp những chỉ dấu hiện có. Do đó, các chỉ dấu ung thư đã được kết hợp trong các mô hình khác nhau lần lượt nhằm cải thiện tiên lượng và chẩn đoán đối với UTBMTBG.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thang điểm GALADUS tại ngưỡng cắt $-0,97$ có độ nhạy 97,6% và đặc hiệu 97% là cao nhất trong chẩn đoán UTBMTBG. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Yang JD và cộng sự (2019) đối với thang điểm GALADUS (ngưỡng cắt $-0,18$, độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 91%) sẽ có độ chính xác cao hơn thang điểm GALAD (ngưỡng cắt $-1,18$, độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 79%) trong chẩn đoán sớm UTBMTBG.

4.3. Mối liên hệ giữa AFP, AFP-L3%, DCP ở nhóm UTBMTBG với đặc điểm khối u và chỉ số cận lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ AFP, AFP-L3%, DCP theo phân nhóm kích thước u cụ thể nhóm u có kích thước lớn $>5\text{cm}$ có trung vị AFP, AFP-L3%, DCP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u kích thước $<2\text{cm}$ và nhóm u 2-5cm. Tuy nhiên nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc (2021) cho thấy

kết quả nồng độ các chỉ dấu có sự khác biệt trên kích thước u nhưng chưa có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ AFP, AFP-L3%, DCP theo số lượng u cụ thể nhóm có số lượng ≥ 2 u có trung vị AFP, AFP-L3%, DCP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ có 1 u.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy AFP có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, bạch cầu, tiểu cầu. AFP-L3% có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, tiểu cầu. DCP có nồng độ tương quan thuận mức độ thấp với Bilirubin và bạch cầu bên cạnh đó DCP tương quan nghịch mức độ thấp với hồng cầu. So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới thì nghiên cứu Faisal và cộng sự chỉ ra có mối tương quan giữa nồng độ AFP (trên dưới 11,7 ng/ml) với AST ($p=0,001$) và GGT ($p=0,02$). Không có mối liên quan có ý nghĩa với ALT, số lượng tiểu cầu 128. Theo nghiên cứu J Chen (2020) ghi nhận ở bệnh nhân UTBMTBG có mối tương quan giữa nồng độ AFP và men gan ALT, GGT.

Nghiên cứu của Caviglia và cộng sự (2020) xác định AFP có mối tương quan thuận với ALT, AST, Bilirubin và tương quan nghịch với tiểu cầu, Albumin trong khi đó DCP tương quan thuận với ALT, AST, bilirubin. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác do quần thể nghiên cứu và tiêu chuẩn chọn bệnh khác nhau.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ, độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP-L3%, DCP (PIVKA II) và các thang điểm kết hợp trong chẩn đoán UTBMTBG

- Với ngưỡng cắt 10 ng/ml của AFP có độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 96% trong chẩn đoán UTBMTBG.
- Với ngưỡng cắt 4,95% của AFP-L3% có độ nhạy 58% và độ đặc hiệu 93% trong chẩn đoán UTBMTBG.
- Với ngưỡng cắt 40 mAU/mL của DCP có độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 95% trong chẩn đoán UTBMTBG.

- Khi so sánh giá trị chẩn đoán của các thang điểm kết hợp thì thang điểm GALADUS có độ nhạy và đặc hiệu cao nhất (ngưỡng cắt – 0,97, độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 97%).

2. Mối liên quan của AFP, AFP-L3%, DCP (PIVKA II) và các thang điểm kết hợp với đặc điểm của khối u gan và các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, công thức máu và đông máu

- Nồng độ AFP, DCP, tỷ lệ AFP-L3% và các thang điểm kết hợp GALAD, GALADUS tương quan thuận mức độ thấp với kích thước khối u trên nhóm UTBMTBG.
- Nồng độ DCP, Tỷ lệ AFP-L3% và thang điểm kết hợp GALAD, GALADUS có tương quan thuận mức độ thấp với số lượng u trên nhóm UTBMTBG.
- Nồng độ AFP có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, bạch cầu, tiểu cầu.
- Tỷ lệ AFP-L3% có tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ DCP, tiểu cầu.
- Nồng độ DCP có nồng độ tương quan thuận mức độ thấp với Bilirubin total và bạch cầu, tương quan nghịch mức độ thấp với hồng cầu.
- Thang điểm GALAD, GALADUS tương quan thuận với AFP, AFP-L3%, DCP, AST, WBC, PLT. Ngoài ra thang điểm GALADUS còn tương quan thuận mức độ thấp với ALT.

KIẾN NGHỊ

Tích hợp thang điểm GALAD và GALADUS vào kết quả xét nghiệm khi có đầy đủ thông tin các thành phần bao gồm: tuổi, giới tính, kết quả siêu âm, nồng độ AFP, DCP và tỷ lệ AFP-L3% để nâng cao hiệu quả trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

Tiếp tục nghiên cứu về AFP, AFP-L3%, DCP với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế nghiên cứu chi tiết hơn trên từng đối tượng bệnh nhân để xác định giá trị AFP, DCP và tỷ lệ AFP-L3% trong chẩn đoán bệnh nhân UTBMTBG. Đặc biệt, xác định giá trị DCP trong chẩn đoán BN có huyết khối tĩnh mạch cửa. Từ đó, chọn lựa phương pháp điều trị phù hợp.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Thị Thu Thảo, Nguyễn Hữu Huy, Lê Xuân Trường, Trần Công Duy Long, Nguyễn Thị Băng Sương, Nguyễn Hoàng Bắc (2018), “Nghiên cứu giá trị các xét nghiệm Alpha-fetoprotein (AFP), Alpha-fetoprotein – L3% và Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) trong chẩn đoán bệnh ung thư biểu mô tế bào gan”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 22 (3), tr. 217-223.
2. Trần Thị Thu Thảo, Nguyễn Hữu Huy, Lê Minh Khôi, Nguyễn Thị Băng Sương, Nguyễn Hoàng Bắc (2021), “So sánh giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của các thang điểm kết hợp AFP, AFP-L3 và DCP”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 509 (chuyên đề tháng 12), tr. 73-79.