

VAI TRÒ AFP, AFP-L3, PIVKA II TRONG TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT SAU PHẪU THUẬT CẮT GAN DO UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Võ Duy Thuận¹, Hồ Sĩ Minh², Nguyễn Như Trinh², Bùi Thanh An¹,
Đương Huỳnh Thiện¹, Vũ Quang Minh¹, Nguyễn Thành Ngoan¹,
Bành Trung Hiếu¹, Nguyễn Đình Song Huy³

TÓM TẮT

Mở đầu: HCC là loại ung thư thường gặp đứng hàng thứ 6 trong các loại ung thư và có tỷ lệ tử vong đứng thứ 3 trên thế giới. Ở Việt Nam có tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng đầu do nguyên nhân ung thư. Mặc dù phẫu thuật là phương pháp được chọn lựa đầu tiên để điều trị và có tiên lượng tốt hơn các phương pháp khác nhưng tỷ lệ tái phát vẫn còn cao. Gần đây AFP, AFP-L3, PIVKA II đã được sử dụng tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, do đó chúng tôi muốn bước đầu đánh giá sự phối hợp 3 chất này trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan do HCC.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu thực hiện tại khoa U gan, Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy, 108 bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan theo phác đồ của Bộ Y tế Việt Nam, theo dõi ít nhất 12 tháng (12-22 tháng) hay đến thời điểm tái phát. AFP, AFP-L3, PIVKA II được đo bởi máy μ TasWako i30 trước phẫu thuật, 1 tháng sau phẫu thuật và mỗi 3 tháng sau đó. Phân tích số liệu trong tiên lượng sống không tái phát qua phương pháp Kaplan-Meier, kiểm định bằng Log-rank test qua phần mềm SPSS 20.

Kết quả: 108 bệnh nhân có 91 nam, 17 nữ, độ tuổi trung bình $56,5 \pm 9,8$, nguyên nhân chủ yếu là nhiễm virus viêm gan siêu vi B 75%, tất cả bệnh nhân đều nằm trong xơ gan Child-Pugh A. Dựa vào Kaplan-Meier cho thấy tỷ lệ sống không tái phát thấp kết hợp với số lượng chất chỉ điểm khối u dương tính tăng.

Kết luận: Càng nhiều các chất chỉ điểm khối u tăng càng làm giảm tỷ lệ sống không tái phát.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, Chất chỉ điểm khối u, Tái phát, Phẫu thuật cắt gan

ABSTRACT

ROLE OF AFP, AFP-L3, PIVKA II AND ITS COMBINATION OF PRE- AND POST-TREATMENT IN PREDICTING RECURRENCE FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED WITH HEPATECTOMY

Vo Duy Thuan¹, Ho Si Minh², Nguy Nhu Trinh¹, Bui Thanh An¹,
Duong Huynh Thien¹, Vu Quang Minh¹, Nguyen Thanh Ngoan¹,
Banh Trung Hieu¹, Nguyen Dinh Song Huy³

Background: Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and the third most common cause of cancer-related deaths. Especially, it is the first morbidity and mortality for

1. Bác sĩ Khoa U gan, TT Ung Bướu, BV Chợ Rẫy - Ngày nhận bài (Received): 25/4/2019; Ngày phản biện (Revised): 3/6/2019;
2. Phó TK Khoa U gan, BV Chợ Rẫy - Ngày đăng bài (Accepted): 17/6/2019
3. TK U gan, BV Chợ Rẫy - Người phản hồi (Corresponding author): Võ Duy Thuận
- Email: voduythuan78@gmail.com

cancer in Viet Nam. Although hepatectomy is the first choice and usually a curative treatment for HCC with better prognosis than other treatment modalities like percutaneous loco-regional therapies, transarterial chemoembolization or sorafenib intake, the recurrence rate is still high. Utility of AFP, AFP-L3, PIVKA II in diagnosis and prognosis for HCC have been reported for years. In Cho Ray Hospital, these tumor markers have been performed for HCC patients in recent years. So, we want to study these tumor markers and its combination pre- and post-hepatectomy for prognosing HCC recurrence.

Patients and Methods: Prospective study for 108 patients were treated by hepatectomy based on Vietnamese guidelines for HCC. The diagnosis of HCC was confirmed by pathologic examination. All patients were followed-up at least 12 months (range, 12-22 months) or at recurrence. Three tumor markers AFP, AFP-L3, PIVKA II were measured by μ TasWako i 30 before hepatectomy and one month after liver resection and every 3 months later. Statistical analysis was performed by using SPSS software, version 20. The Kaplan-Meier method was used to calculate recurrence-free survival rates and the Log-rank test was used to analyse differences in recurrence-free survival rates

Results: The pretreatment characteristics of the study patient including 91 males, 17 females with a mean age of $56,5 \pm 9,8$. All patients belonged to Child-Pugh class A, the most common cause was HBV infection with 75%. In comparison of tumor markers measured before and after treatment and based on Kaplan-Meier curves, we found some differences in the recurrence-free survival rates based on the number of elevated tumor markers. In contrast, lower recurrence-free survival rates were associated with an increasing number of elevated tumor markers.

Conclusion: The more number of elevated tumor markers show the lower recurrence-free survival rates. So, these tumor markers help to predict HCC recurrence after liver resection.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Tumor markers, Recurrence, Hepatectomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là loại ung thư thường gặp đứng hàng thứ 6 và có tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 3 trên thế giới [1, 2]. Tại Việt Nam theo Globalcan 2018 thì ung thư biểu mô tế bào gan đứng hàng đầu về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư [3].

Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan nhưng phẫu thuật cắt gan vẫn là một lựa chọn điều trị đầu tiên [1], tỷ lệ bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được thực hiện phẫu thuật chiếm khoảng 9-27% [4]. Mặc dù tỷ lệ sống còn sau phẫu thuật đã được cải thiện trong những năm gần đây nhưng tỷ lệ tái phát vẫn còn cao, theo một số nghiên cứu tỷ lệ tái phát khoảng 75%-100% trong 5 năm và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong sau phẫu thuật [5-7].

Do vậy việc theo dõi phát hiện tái phát sớm là cần thiết để góp phần điều trị tốt hơn qua đó cải thiện sống còn cho bệnh nhân ung thư tế bào gan.

Có nhiều nghiên cứu cho thấy vai trò các chất

chỉ điểm khối u AFP, AFP-L3, PIVKA II trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và gần đây đã được áp dụng trong chẩn đoán và theo dõi tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Do vậy chúng tôi muốn nghiên cứu sự kết hợp các chất chỉ điểm khối u này và sự thay đổi của chúng sau phẫu thuật trong tiên lượng tái phát ung thư biểu mô tế bào gan.

II. LỰA CHỌN BỆNH VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Lựa chọn bệnh

108 bệnh nhân trên 18 tuổi được phẫu thuật tại Khoa U gan của Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 15/2/2017 đến ngày 27/12/2017 và được theo dõi đến 27/12/2018 (Bệnh nhân được theo dõi nhiều nhất là 22 tháng, ít nhất là 12 tháng)

Không có huyết khối tĩnh mạch cửa, không có di căn ngoài gan.

Có giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tế bào gan.

Có xét nghiệm AFP, AFP-L3, PIVKAI trước

Vai trò AFP, AFP-L3, PIVKA II trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan...

mổ, sau mổ khoảng 1 tháng và lúc tái phát, các xét nghiệm này được làm Test Wako; Wako pure chemical industries, Osaka, Japan bởi máy μ TasWako i 30.

Xác định tái phát sau mổ qua một số xét nghiệm + hình ảnh (siêu âm, XQ, CTscan (ngực, bụng),

MRI, xạ hình xương, PET-CT) và hội chẩn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thống kê mô tả, theo dõi dọc

Phân tích tỷ lệ tái phát bằng phương pháp

Kaplan-Meier và kiểm định với Log-rank test

Thực hiện trên phần mềm thống kê SPSS

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Giới

Giới	n	%
Nam	91	84,3
Nữ	17	15,7
Tổng	108	100

Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với nữ, tỷ lệ Nam/Nữ : 5,3/1

Bảng 3.2. Tuổi

Tuổi	n	%	Trung bình
<55	46	42,6	56,5 $\pm$ 9,8
≥ 55	62	57,4	
Tổng	108	100	

Bệnh nhân nhỏ nhất là 32 tuổi, lớn nhất là 77 tuổi, độ tuổi trung bình 56,5 tuổi

Bảng 3.3. Nguyên nhân

Nguyên nhân	HBV	HCV	HBV+HCV	NonBnonC	Tổng
N	77	11	4	16	108
%	71,3	10,2	3,7	14,8	100

Viêm gan B có tỷ lệ cao nhất (Có viêm gan B là 75% trong đó viêm gan B đơn thuần chiếm 71,3%)

Bảng 3.4. Một số xét nghiệm cận lâm sàng

AST	ALT	Bilirubin TP	Albumin	PT	TC
40,7 (26,3-61)	40,7 (26,3-61)	0,73 $\pm$ 0,3	4,08 $\pm$ 0,4	13,35 $\pm$ 0,68	213,5 (173-271,7)

Hầu hết các bệnh nhân đều thuộc nhóm xơ gan Child A

Bảng 3.5. Một số đặc điểm u

Kích thước u	Số lượng	%
≤ 5 cm	30	27,8%
>5cm	78	72,2%
Số lượng u		
1u	88	81,5%
2u	7	6,5%
≥ 3 u		13,12%
Xâm nhập mạch vi thể		
Có	23	21,3%
Không	85	78,7%
Hình thành vỏ bao		
Có	89	82,4%
Không	19	7,6%

Bệnh nhân có 1 u, u có vỏ bao, không có xâm nhập mạch máu vi thể chiếm tỷ lệ cao

Bảng 3.6. Độ nhạy các chất chỉ điểm khối u (TM: Tumor Markers) (trước phẫu thuật)

AFP		
< 10ng/ml	38	35,2%
≥ 10 ng/ml	70	64,8%
AFP-L3		
< 10%	56	51,9%
$\geq 10\%$	52	48,1%
PIVKA II		
< 40mAU/ml	3	2,8%
≥ 40 mAU/ml	105	7,2%

Độ nhạy của PIVKA II chiếm tỷ lệ cao nhất với 97,2%

Bệnh viện Trung ương Huế

Phối hợp các TM (trước mổ)	n	%
1 TM dương tính (tăng)	30	27,8
2 TM dương tính (tăng)	37	34,2
3 TM dương tính (tăng)	41	38

Tỷ lệ có ít nhất 1 TM (+) là 100%, ít nhất 2 TM (+) là 72,2%, cả 3 TM cùng (+) là 38%

Bảng 3.7. Đặc điểm của các TM sau mổ 1 tháng

Phối hợp các TM (sau mổ 1 tháng)	n	%
Cả 3 TM âm tính (không tăng)	50	46,3
1 TM dương tính (tăng)	34	31,5
2 TM dương tính (tăng)	16	14,8
Cả 3 TM dương tính (tăng)	8	7,4

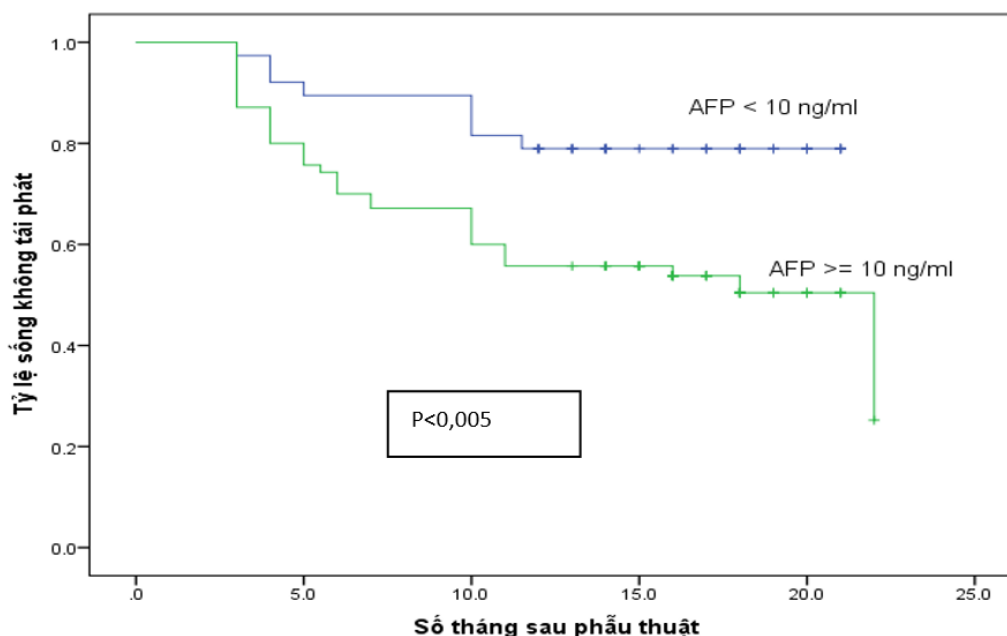
Số bệnh nhân có 3 TM không tăng sau mổ có tỷ lệ cao nhất 46,3%, cả 3 TM (+) thấp nhất 7,4%

Bảng 3.7. 3.8. Tỷ lệ tái phát

	6 tháng		12 tháng	
	n	%	n	%
Tái phát	25	23,1	39	36,1
Không tái phát	83	76,9	69	63,9
Tổng	108	100	108	100

Tỷ lệ tái phát trong 6 tháng là 23,1%, 12 tháng là 36,1%

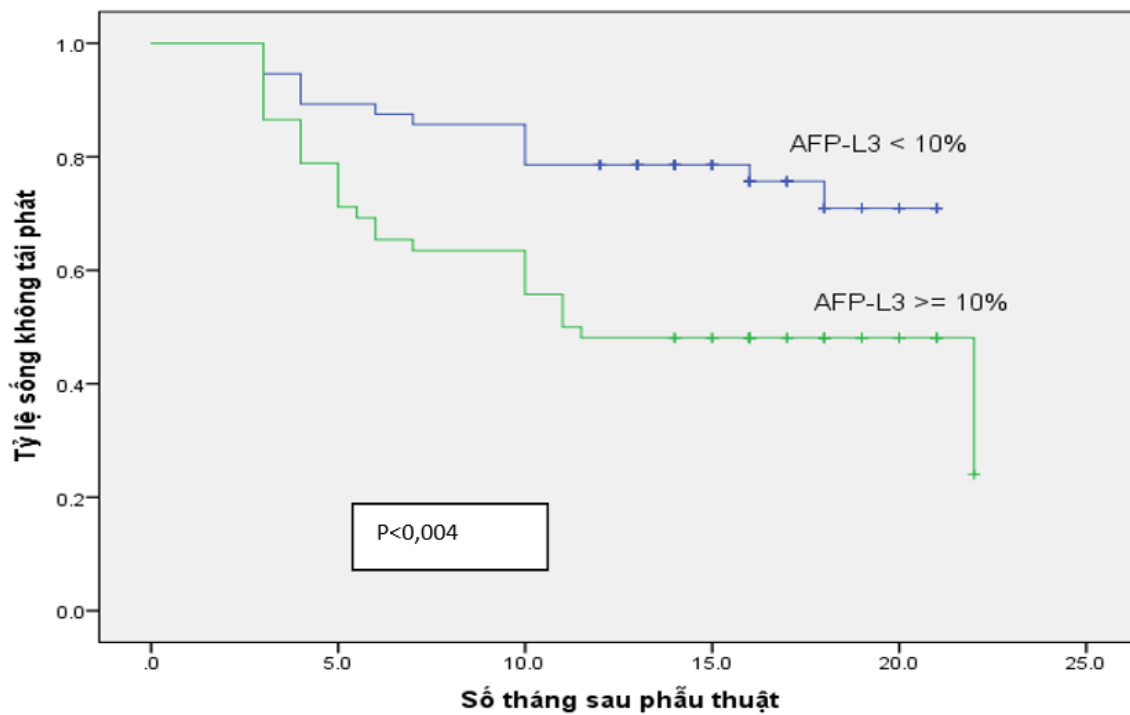
3.2. Các chất chỉ điểm khối u TM trước mổ với tiên lượng tái phát (39 bệnh nhân tái phát theo dõi trong 12 tháng)



Sơ đồ 3.1. AFP trước phẫu thuật trong tiên lượng tái phát

Có sự khác biệt giữa 2 nhóm AFP trước mổ (<10, ≥10ng/ml) (p <0,005)

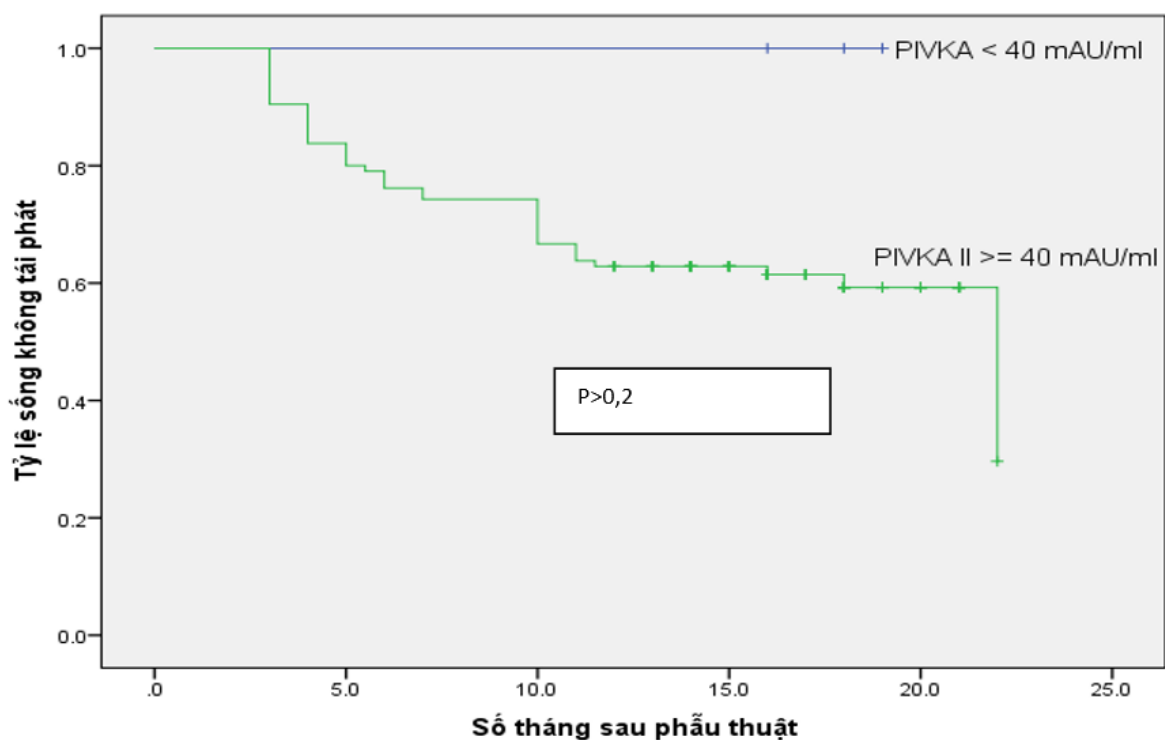
Vai trò AFP, AFP-L3, PIVKA II trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan...



Sơ đồ 3.2. AFP-L3 trước phẫu thuật trong tiên lượng tái phát

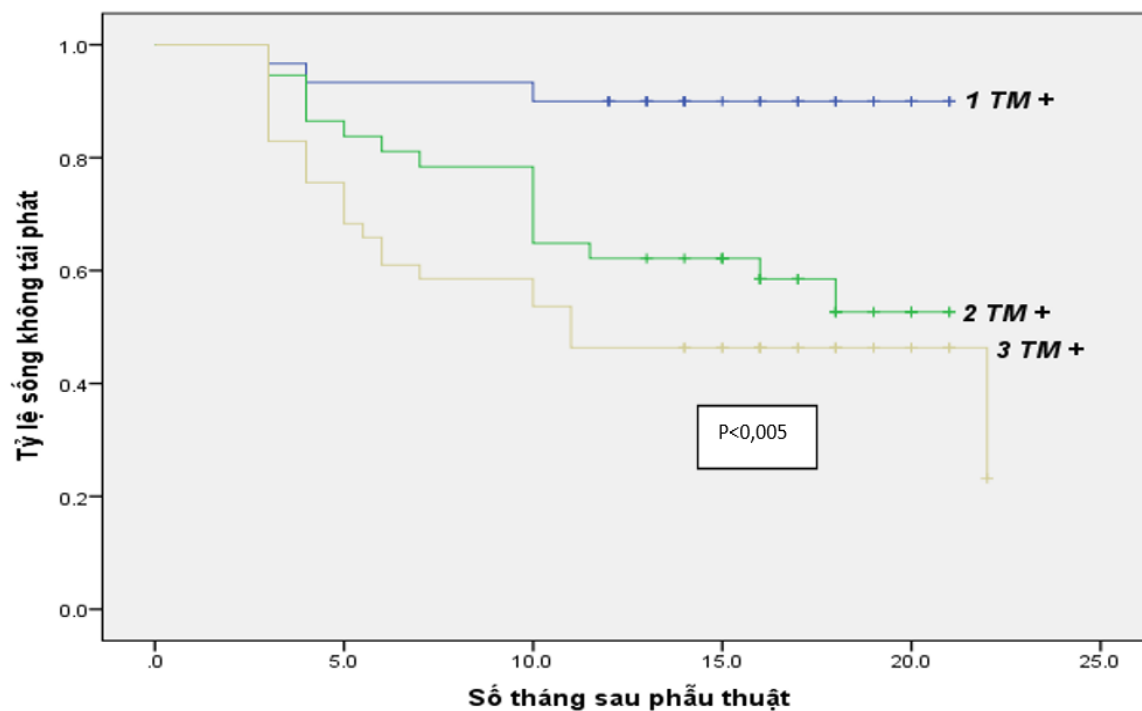
Có sự khác biệt giữa 2 nhóm AFP-L3 (<10%, ≥10%) $p < 0,004$

3.3



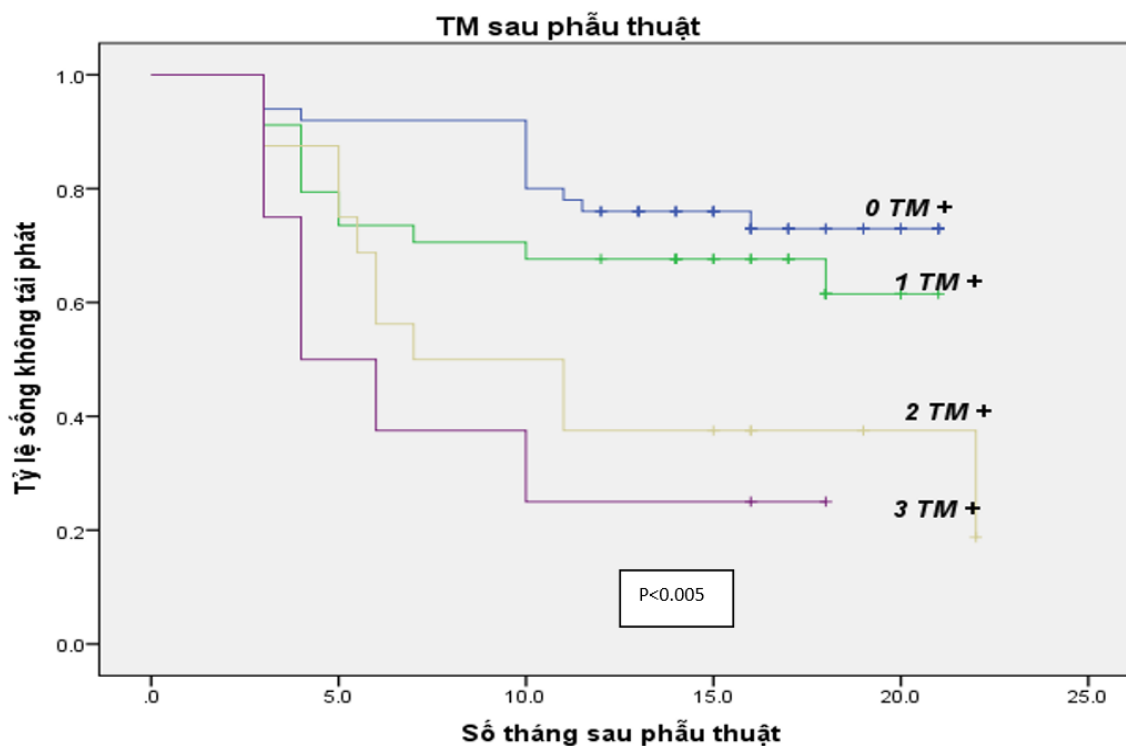
Sơ đồ 3.3. PIVKA II trước phẫu thuật trong tiên lượng tái phát

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm PIVKA II trước mổ (<40mAU/ml, ≥40mAU/ml) ($p > 0.2$)



Sơ đồ 3.4. Phối hợp AFP, AFP-L3, PIVKA II trước phẫu thuật trong tiên lượng tái phát
Có sự khác biệt giữa 3 nhóm TM trước mổ (1 TM+, 2 TM+, 3 TM+)($p < 0,01$)

3.4



Sơ đồ 3.5. Phối hợp TM sau mổ với tiên lượng tái phát
Có sự khác biệt giữa 4 nhóm TM sau mổ (0 TM+, 1 TM+, 2 TM+, 3 TM+) ($p < 0,005$)

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết là nam giới, tỷ lệ Nam: nữ là 5,3:1, ghi nhận của một số tác giả khác cho thấy nam giới cũng chiếm tỷ lệ cao hơn như Nguyen-Dinh Song-Huy nghiên cứu trong 24091 bệnh nhân HCC tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 2010-2016 cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều 81,8% (Nam:nữ là 4,5:1), Toyoda (3,6:1), Lee CM (4,5:1) [8-10]. Về độ tuổi mắc bệnh trung bình là 56 tuổi, ghi nhận của Hong YM là 57,5 tuổi, của Toyoda độ tuổi trung bình khoảng 67 tuổi [2, 8]. Ngoài ra tuổi <55 chiếm tỷ lệ cũng cao 42,6% cũng gần với nghiên cứu của Kwon SK (>55t : 43,7%, ≤ 55t : 56,3%)[11]. Có thể nói tình hình ung thư biểu mô tế bào gan ngày càng xuất hiện nhiều ở nhóm người trẻ tuổi.

Với nguyên nhân gây bệnh đa số là do nhiễm virus viêm gan B chiếm tỷ lệ 71,3%, viêm gan siêu vi C là 10,2%, đồng nhiễm virus viêm gan siêu vi B và C là 3,7%, có nhiễm virus viêm gan B hoặc C là 85,2%, ghi nhận của EL-Sarag thì 80-90% HCC có nhiễm viêm gan virus B hoặc C, Nguyen-Dinh Song-Huy ghi nhận >90% có nhiễm virus viêm gan B hay C, trong đó viêm gan B có tỷ lệ cao. Ở một số nước châu Á virus viêm gan B chiếm khoảng 75% trong khi châu Âu có tỷ lệ thấp hơn (khoảng 1,3%). Với viêm gan virus C, các nước chiếm tỷ lệ cao như Nhật Bản (80-90%), các nước phương Tây như Ý (44-66%) và Mỹ (30-50%) [10, 12].

Về đặc điểm u chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có 1 u, u có vỏ bao và không có xâm nhập mạch máu vi thể đều chiếm tỷ lệ cao, giống với các nghiên cứu của Kiriyama S và Yamamoto K. Tuy nhiên tỷ lệ u có kích thước u > 5 cm của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao 72,2%, trong khi theo các tác giả này thì u có kích thước ≤ 5 cm chiếm tỷ lệ cao hơn, lần lượt là 66% và 78% [8, 13]. Điều này có thể do bệnh nhân đến với chúng tôi trễ hơn. Ngoài ra các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều Child A do đó các dấu hiệu sinh hóa và huyết học nằm trong giới hạn cho phép phẫu thuật. Mặt khác tỷ lệ tái phát ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng trong

nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 23,1%, 36,1% cũng gần với nghiên cứu của tác giả Lu X đánh giá trong 94 bệnh nhân phẫu thuật cắt gan với tỷ lệ tái phát lúc 6 tháng và 12 tháng là 30,9%, 36,2% [14].

Về độ nhạy của AFP, AFP-L3 trong nghiên cứu tương đối thấp (64,8%, 48,1%), nhưng PIVKA II có độ nhạy cao 97,2%, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Park S J (AFP, AFP-L3, PIVKA II : 68,35%, 50,63%, 70,89%), Durazo F.A (AFP, AFP-L3, PIVKA II : 69%, 56%, 87%) và Lui H F (AFP : 66%, AFP-L3 : 41,5%) [15-17]. Mặt khác khi phối hợp cả 3 chất chỉ điểm khối u chúng tôi nhận thấy độ nhạy khi có ít nhất 1 trong 3 chất này dương tính là 100%, cả 3 chất cùng dương tính 38,2%. Theo Kiriyama S tỷ lệ ít nhất 1 trong 3 TM dương tính là 87%, cả 3 TM cùng dương tính là 21% [13]. Do vậy khi chẩn đoán cần chú ý các bệnh nhân có 1 trong 3 chất này dương tính.

Ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi trước mổ không có nhóm cả 3 chất chỉ điểm khối u không tăng nhưng sau phẫu thuật số bệnh nhân có nồng độ các chất chỉ điểm khối u này trở về bình thường chiếm tỷ lệ cao 46,3% (50 bệnh nhân) và tỷ lệ cả 3 cùng tăng chiếm tỷ lệ thấp hơn trước phẫu thuật (38,2% → 7,4%). Điều này cho thấy hiệu quả của phẫu thuật đã làm giảm nồng độ các chỉ số này.

Dựa theo biểu đồ Kaplan-Meier cho thấy nhóm bệnh nhân có AFP ≥ 10ng/ml, AFP-L3 ≥ 10% có tỷ lệ tái phát cao hơn (P<0,01, P<0,02). Theo nghiên cứu của Kobayashi M thì tỷ lệ AFP-L3 < 5% có tỷ lệ tái phát thấp hơn nhóm ≥ 5%, còn tác giả Yang S L cho rằng AFP > 400 ng/ml có tỷ lệ tái phát nhiều hơn so với nhóm ≤ 400 ng/ml, không có sự khác biệt ở các nhóm với ngưỡng AFP là 20 ng/ml hay 200 ng/ml[18, 19]. Nhưng với PIVKA II tỷ lệ tái phát giữa 2 nhóm <40mAU/ml và ≥ 40mAU/ml không có sự khác biệt, có thể do số lượng bệnh có PIVKA II < 40mAU/ml của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nhóm còn lại, theo nghiên cứu của Wang có sự khác biệt tỷ lệ tái phát giữa 2 nhóm PIVKA II (ngưỡng trung vị) (≥373,5 mAU/ml, <373,5 mAU/ml) [20].

Ghi nhận trong nghiên cứu của Toyoda cho thấy không thấy có sự khác biệt trong tỷ lệ tái phát giữa các nhóm AFP (≥ 400 ng/ml, < 400 ng/ml), AFP-L3 ($\geq 15\%$, $< 15\%$), PIVKA II (≥ 100 mAU/ml, < 100 mAU/ml) trước phẫu thuật [21].

Hơn nữa khi phối hợp 3 chất chỉ điểm khối u trước phẫu thuật ghi nhận có sự khác biệt giữa 3 nhóm với tỷ lệ tái phát, nhóm có càng nhiều TM dương tính có tỷ lệ tái phát càng nhiều, phù hợp với nghiên cứu của Kiriya S (với ngưỡng AFP, AFP-L3, PIVKA II lần lượt là 20 ng/ml, 10%, 40mAU/ml)[13]. Theo nghiên cứu của Toyoda cho thấy có sự khác biệt giữa nhóm 1 TM dương tính với nhóm có 2 TM dương tính[8]. Với các nhóm TM sau phẫu thuật chúng tôi ghi nhận khi có càng nhiều TM dương tính thì nguy cơ tái phát càng cao, nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Toyoda[8].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trong 108 bệnh nhân tại Bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi nhận thấy độ nhạy của các chất chỉ điểm khối u đặc hiệu cho ung thư biểu mô tế bào gan như AFP, AFP-L3 còn thấp nhưng độ nhạy của PIVKA II rất cao, tuy nhiên giá trị AFP, AFP-L3 trước phẫu thuật tăng có ý nghĩa tiên lượng tái phát nhưng PIVKA II chưa có ý nghĩa trong tiên lượng tái phát. Do đó cần có 1 nghiên cứu về PIVKA II với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian lâu hơn.

Việc phối hợp cả 3 chất chỉ điểm khối u trước và sau mổ rất có ý nghĩa trong chẩn đoán và tiên lượng tái phát trong ung thư biểu mô tế bào gan. Do vậy cần có phác đồ theo dõi chặt chẽ đối với các bệnh nhân có nhiều TM tăng và những nghiên cứu điều trị phối hợp sau mổ các đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee SY, Konstantinidis IT, Eaton AA, Gönen M, Kingham TP, D'angelica MI, Allen PJ, Fong Y, DeMatteo RP, Jarnagin WR: Predicting recurrence patterns after resection of hepatocellular cancer. *HPB* 2014, 16(10): 943-953.
2. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, Ryu JH: Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology* 2017, 39(10):1010428317720863.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, 68(6): 394-424.
4. Kim JM, Yi N-J, Kwon CHD, Lee K-W, Suh K-S, Joh J-W: Early disseminated recurrence after liver resection in solitary hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Treatment and Research* 2018, 94(3): 129-134.
5. Poon RT-P, Fan S-T, Wong J: Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 2000, 232(1):10.
6. Chan AC, Chan SC, Chok K, Cheung TT, Sharr W, Dai J, Fan ST, Lo CM: Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage liver transplantation, repeated hepatic resection, or radiofrequency ablation. *Liver Transplantation* 2012.
7. Takeishi K, Maeda T, Tsujita E, Yamashita Y-I, Harada N, Itoh S, Harimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Shirabe K: Predictors of intrahepatic multiple recurrences after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Anticancer research* 2015, 35(5): 3061-3066.
8. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A: Prognostic significance of a combination of pre-and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *Journal of hepatology* 2012, 57(6): 1251-1257.

9. Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Yeh CT, Hsu TT, Tang JH, Wang JH, Lin DY, Chen CL, Chen WJ: Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1999, 86(7): 1143-1150.
10. Nguyen-Dinh S-H, Do A, Pham TND, Dao DY, Nguy TN, Chen Jr MS: High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World journal of hepatology* 2018, 10(1): 116.
11. Kwon S-K, Yun S-S, Kim H-J, Lee D-S: The risk factors of early recurrence after hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical treatment and research* 2014, 86(6): 283-288.
12. El-Serag HB: Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012, 142(6):1264-1273. e1261.
13. Kiriya S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Tani M, Yamaue H: Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival. *Annals of surgery* 2011, 254(6): 984-991.
14. Lu X, Zhao H, Mao Y, Sang X, Xu Y, Du S, Xu H, Chi T, Yang Z, Zhong S: Early recurrence after the resection of hepatocellular carcinoma. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2008, 30(4): 415-420.
15. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, Busuttil RW, Tong MJ: Des- γ -carboxyprothrombin, α -fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008, 23(10): 1541-1548.
16. Lui H-F: Screening for hepatocellular carcinoma. *International journal of hepatology* 2011, 2011.
17. Park SJ, Jang JY, Jeong SW, Cho YK, Lee SH, Kim SG, Cha S-W, Kim YS, Cho YD, Kim HS: Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine* 2017, 96(11).
18. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S: Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre-and postoperatively. *Hepatology Research* 2011, 41(11): 1036-1045.
19. Yang SL, Liu LP, Yang S, Liu L, Ren JW, Fang X, Chen G, Lai P: Preoperative serum α -fetoprotein and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2016, 103(6): 716-724.
20. Wang B-L, Tan Q-W, Gao X-H, Wu J, Guo W: Elevated PIVKA-II is associated with early recurrence and poor prognosis in BCLC 0-A hepatocellular carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15(16): 6673-6678.
21. Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A, Oka H, Yamazaki O, Manabe T, Urano F: Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *Journal of hepatology* 2008, 49(2): 223-232.