

GIÁ TRỊ 3 CHỈ SỐ AFP, AFP-L3, PIVKA-II TRONG DỰ ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TÁI PHÁT SAU ĐỐT U (RFA)

Phan Huỳnh Vi¹, Lê Ngọc Hùng¹, Nguyễn Hoàng Bé¹,
Trần Minh Sang¹, Nguyễn Đình Song Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của các chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II và phối hợp các chỉ số trong dự đoán ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) tái phát tương ứng với RECIST ở thời điểm tháng thứ 3 sau điều trị RFA.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ test chẩn đoán. Trong thời gian nghiên cứu (NC) từ 01/7/2017 đến 30/7/2018 với cỡ mẫu thuận tiện 57 bệnh nhân (BN) có chỉ định RFA lần đầu tiên tại khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy. Tất cả đều được theo dõi đủ 3 tháng (90 ngày).

Kết quả nghiên cứu: Điểm cắt của chỉ số AFP > 99,9 ng/ml vào tháng thứ 3 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) dự đoán UTBMTBG tái phát (Độ nhạy: 55,56%; Độ đặc hiệu: 95,83%; GTTĐ(+): 50,00%; GTTĐ(-): 91,49%). Điểm cắt của chỉ số PIVKA-II > 32,9 mAU/L vào tháng thứ 3 có ý nghĩa thống kê ($p = 0,013$) dự đoán UTBMTBG tái phát (Độ nhạy: 88,89%; Độ đặc hiệu: 56,25%; GTTĐ(+): 27,59%; GTTĐ(-): 96,43%). Sự kết hợp điểm cắt các chỉ số AFP và PIVKA-II khi cả 2 cùng thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ làm tăng độ đặc hiệu lên 100,00%, GTTĐ(-): 92,31%.

Kết luận: Hai yếu tố AFP > 99,9 ng/ml và PIVKA-II > 32,9 mAU/L có giá trị chẩn đoán UTBMTBG tương ứng với hình ảnh học. Sự kết hợp điểm cắt các chỉ số AFP và PIVKA-II làm tăng độ đặc hiệu tối ưu.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, tái phát, AFP, AFP-L3, PIVKA-II, đốt nhiệt cao tần

ABSTRACT

VALUE OF SERUM AFP, AFP-L3, PIVKA-II IN PREDICTING THE RECURRENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA)

Phan Huynh Vi¹, Le Ngoc Hung¹, Nguyen Hoang Be¹,
Tran Minh Sang¹, Nguyen Dinh Song Huy¹

Aim: To evaluate value of AFP, AFP-L3, PIVKA-II and the combination of markers in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) corresponding to RECIST at the third month after RFA.

Methods: Cohort study and diagnostic test. During the time from 01/7/2017 to 30/7/2018 with available sample of 57 HCC patients underwent RFA for the first time at Department of Liver Tumors in Cho Ray Hospital. All patients were monitored continuously in 3 months (90 days).

Result: The cut off of AFP > 99.9 ng/ml in third month is statistically significant ($p < 0,001$) in predicting the

1. Bệnh viện Chợ Rẫy

- Ngày nhận bài (Received): 25/4/2019; Ngày phản biện (Revised): 3/6/2019;

- Ngày đăng bài (Accepted): 17/6/2019

- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Huỳnh Vi

- Email: viphancr64@gmail.com; SĐT: 0903657799

recurrence of HCC (Se:55.56%; Sp 95.83%; +LR:50%; -LR:91.49%). The cut off of PIVKA-II>32,9mAU/L on the third month is statistically significant ($p=0.013$) in predicting the recurrence of HCC (Se:88.89%; Sp: 56.25%;+LR: 27.59%;-LR: 96.43%. The combination of cutting points of AFP and PIVKA-II when both markers meet the condition of each ROC which enables the increase of Specificity up to 100.00%, -LR: 92.31%.

Conclusion: Two markers AFP>99.9 ng/ml and PIVKA-II>32.9 mAU/L are valuable in diagnosis of HCC in corresponding to diagnosis by images. The combination of cutting points of AFP and PIVKA-II increases optimal Specification

Keyword: Hepatocellular carcinoma, recurrence, AFP, AFP-L3, PIVKA-II, Radio frequency ablation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là bệnh ác tính thường gặp, đứng hàng thứ 7 trong các loại ung thư trên toàn thế giới và gây tử vong đứng hàng thứ 3 [22]. Hàng năm, trên thế giới có khoảng 782,451 trường hợp UTBMTBG mới được phát hiện và khoảng 745,533 người tử vong vì bệnh lý này [22]. Sự triệt bỏ khối u bằng sóng cao tần (RFA) là lựa chọn đầu tiên trong các phương pháp điều trị tại chỗ qua da [3] đã được triển khai thường xuyên ở Việt Nam.

Nghiên cứu của Wang Nan-Ya (2013) về tỉ lệ tái phát ngắn hạn (tương ứng thang điểm RECIST[5]) của BN dương tính với AFP sau RFA 1 tháng là cao hơn rõ so với âm tính với AFP ($p=0,031$) [24]. Nghiên cứu của Tamura (2013) cho thấy nồng độ AFP-L3 sau 1 tháng điều trị là một dự đoán độc lập quan trọng trong tái phát UTBMTBG [20]. NC thuần tập của Takahashi Shunsuke (2008) trên 179 BN UTBMTBG có xơ gan Child Pugh A được điều trị RFA và theo dõi trong 40,5 tháng, tỉ lệ sống sót thấp hơn hẳn ở những BN có giá trị PIVKA-II ≥ 100 mAU/ml so với PIVKA-II <100 mAU/ml (58% so với 84% tại thời điểm 5 năm; $p<0,001$). NC này kết luận giá trị PIVKA-II là một dự đoán chính xác nhất sau điều trị RFA [19].

Các dấu ấn sinh học không xâm lấn AFP, AFP-L3, PIVKA-II có thể dự đoán UTBMTBG tái phát sau RFA tương ứng với hình ảnh học là rất cần thiết và mang tính thực tiễn.

Theo hiểu biết của chúng tôi hiện nay ở Việt Nam chưa có NC nào đánh giá đầy đủ giá trị của 3 dấu ấn sinh học này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

57 BN UTBMTBG được chẩn đoán và đốt u gan (RFA) lần đầu tiên tại khoa U gan BVCR từ 01/7/2017 đến 30/7/2018 và được theo dõi định kỳ đến khi kết thúc NC vào ngày 30/7/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN được chẩn đoán UTBMTBG theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam năm 2012. Tất cả BN đều được chỉ định RFA lần đầu và chưa được điều trị bằng các phương pháp khác. Các BN đi tái khám đúng lịch hẹn, được theo dõi bằng chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có thuốc cản quang và xét nghiệm nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA-II huyết thanh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ test chẩn đoán

Định nghĩa biến số: Tỉ số AFP tháng thứ 3th/AFP nền ($t=0$) là sự thay đổi nồng độ AFP ở tháng thứ 3 so với trước điều trị. Tỉ số PIVKA-II tháng thứ 3th/AFP nền ($t=0$) là sự thay đổi nồng độ PIVKA-II ở tháng thứ 3 so với trước điều trị. Kết hợp AFP và PIVKA-II xảy ra khi cả 2 cùng thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ. Kết hợp AFP và PIVKA-II xảy ra khi một trong hai thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ.

Phân tích số liệu: bằng phần mềm SPSS 16.0. Dùng đường cong ROC để đánh giá năng lực chẩn đoán của một phép thử hoặc một xét nghiệm. Sử dụng chỉ số Youden để xác định điểm cắt. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95% không chứa 1. Cách đánh giá giá trị của test chẩn đoán, phối hợp test là xác định độ nhạy, độ đặc

Bệnh viện Trung ương Huế

hiệu, GTTĐ (+), GTTĐ (-) trong ba trường hợp: Kết hợp AFP (+) và PIVKA-II (+); AFP (+) và PIVKA-II (-); AFP (-) và PIVKA-II (+). Cách đánh giá tỉ số AFP tháng thứ 3th/ AFP nền (t=0); tỉ số PIVKA-II tháng thứ 3th/ PIVKA-II nền (t=0) dựa vào đường cong ROC. Các mối liên hệ được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0,05. Kết quả được trình bày dưới dạng bảng hoặc biểu đồ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả chung: Tất cả 57 BN UTBMTBG đều

đáp ứng hoàn toàn sau 1 tháng can thiệp RFA (100%, 57/57 BN có khối u biến mất hoàn toàn, RECIST thuộc nhóm đáp ứng hoàn toàn). Sau 3 tháng can thiệp RFA, có 9 trường hợp tái phát với khối u gan mới (RECIST thuộc nhóm bệnh tiến triển), được gọi u gan tái phát trong trình bày dưới đây.

Tuổi và giới

Tuổi trung bình là $64,68 \pm 11,18$, trẻ nhất là 41 tuổi, già nhất là 82 tuổi, chủ yếu ở nhóm tuổi từ 51-70.

Tỉ lệ nam : nữ là 4,7 : 1.

Bảng 1: Các biến số chiếm tỉ lệ cao nhất

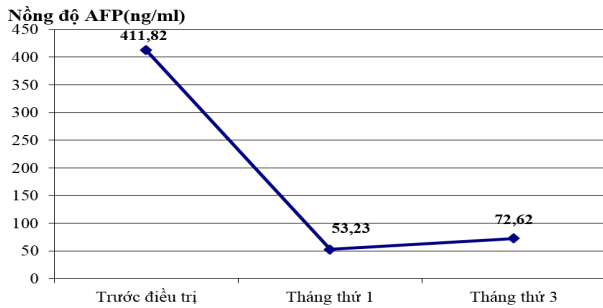
Biến số		Tổng số BN (n=57)	%
Child Pugh	A	55	96,5
BCLC	A	52	91,2
HBsAg (+)		40	70,2
Nồng độ AFP (ng/ml)	10,1 - 100	25	43,9
Nồng độ AFP-L3 (%)	≤ 10	35	61,4
Nồng độ PIVKA-II (mAU/L)	>100	32	56,1

BN có Child Pugh A (96,5%), ở giai đoạn rất sớm và giai đoạn sớm lần lượt là 8,8% và 91,2%. Ghi nhận 100% có tiền sử viêm gan, trong đó viêm gan B chiếm 70,2%. Nồng độ AFP = 10,1-100 ng/ml có tỉ lệ cao nhất 43,9%; AFP-L3 ≤ 10% (61,4%); PIVKA-II > 100 mAU/L (56,1%).

Bảng 2: Tiêu chuẩn đánh giá UTBMTBG tái phát sau RFA qua hình ảnh CT Scan động.

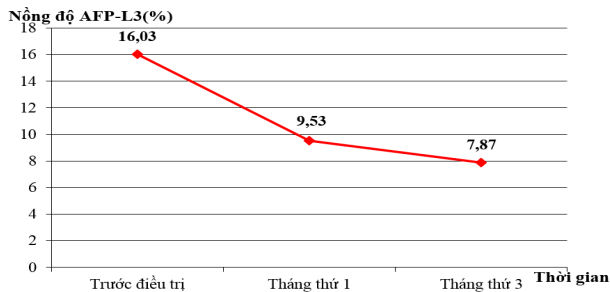
Tái phát	Tiêu chuẩn/ CT Scan động
Tái phát tại chỗ	Xuất hiện khối u trong hay ngay cạnh vùng u đã được phá hủy hoàn toàn trước đó
Tái phát u mới tại gan	Xuất hiện khối u ngoài vùng u đã RFA
Xâm lấn tĩnh mạch	Xuất hiện huyết khối tĩnh mạch
Tái phát ngoài gan	Di căn ngoài gan
Tỉ lệ tái phát tại chỗ trong NC chúng tôi là 15,7%	

Giá trị 3 chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II...



Biểu đồ 1: Sự biến thiên của AFP theo thời gian ($p < 0,001$)

Nồng độ AFP giảm một cách đáng kể từ 411,82ng/ml xuống 53,23ng/ml ($p < 0,001$) ở thời điểm tháng thứ 1 và còn giảm 72,62 ng/ml ở thời điểm tháng thứ 3 sau RFA ($p < 0,001$).



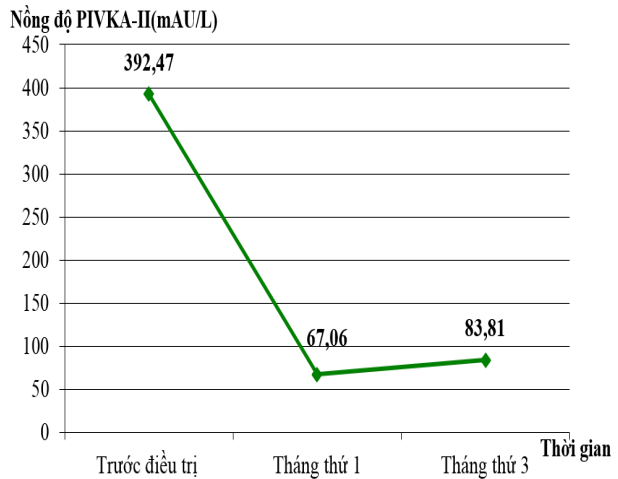
Biểu đồ 2: Sự biến thiên của AFP-L3 theo thời gian ($p = 0,001$)

Bảng 3: So sánh nồng độ các dấu ấn UTBMTBG vào tháng thứ 3 (sau can thiệp RFA)

Dấu ấn ung thư	Nhóm 1 “đáp ứng hoàn toàn” N= 48	Nhóm 2 “bệnh tiến triển” N = 9	p
AFP (ng/mL): TB ± ĐLC	27,17±70,04	315,1±420,9	0,0001* 0,017**
Tỉ số AFP tháng thứ 3 so với giá trị nền trước RFA (d=0): TB ± ĐLC	0,51±0,45	1,75±1,87	0,0001* 0,024**
AFP-L3 (%): TB ± ĐLC	6,5± 13,8	14,9±20,6	0,129
Tỉ số AFP-L3 tháng thứ 3 so với giá trị nền trước RFA (d=0): TB ± ĐLC	1.142,64±4.053,0	2,64±4,0	0,198
PIVKA-II (mAU/L): TB ± ĐLC 51,58±62,02		255,7±435,16	0,002* 0,015**
Tỉ số PIVKA-II tháng thứ 3 so với giá trị nền trước RFA (d=0): TB ± ĐLC	0,4±0,44	0,93±1,25	0,025* 0,08**

Có 2 dấu ấn: AFP và PIVKA-II (p^* , p^{**}) có giá trị chẩn đoán UTBMTBG tái phát và có giá trị dự đoán “tái phát” khi so sánh với giá trị nền trước điều trị ($t=0$).

Nồng độ AFP-L3 giảm từ 16,03% xuống 9,53% ($p=0,001$) ở thời điểm tháng thứ 1 và càng giảm xuống 7,87% ở thời điểm tháng thứ 3 sau RFA ($p=0,001$)



Biểu đồ 3: Sự biến thiên của PIVKA-II theo thời gian ($p < 0,001$)

Nồng độ PIVKA-II giảm một cách đáng kể từ 392,47mAU/L xuống 67,06 mAU/L ($p < 0,001$) ở thời điểm tháng thứ 1 và còn giảm 83,81mAU/L ở thời điểm tháng thứ 3 sau RFA ($p < 0,001$).

Bảng 4: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của tỉ số “AFP tháng thứ 3th/AFP nền t=0” (Diện tích dưới ROC: 0,78; 95% diện tích: 0,53 – 0,95; p = 0,024)*

Tần suất Có		Tái phát UTBMTBG*		
		Không	Tổng số	
Tỉ số “AFP tháng thứ 3 th /AFP nền t=0”	Test (+)/≥ 1,1	5	4	9
	Test (-)/< 1,1	4	44	48
Tổng số		9	48	57

Phép kiểm chính xác Fisher, *p=0,001

Chọn điểm cắt “tỉ số AFP tháng thứ 3th/AFP nền (t=0)” là 1,1 (tương đương 110%, có nghĩa là khi nồng độ của AFP tại thời điểm tháng thứ 3 lớn hơn AFP tại thời điểm t=0 khoảng 1.1 lần, thì có khả năng “tái phát” UTBMTBG) vì có chỉ số Youden cao nhất 47,3% với độ nhạy 55,6% và độ đặc hiệu 91,67%. Điểm cắt tỉ số “AFP tháng thứ 3th/AFP nền t=0” = 1,1 có giá trị thực tiễn (p=0,001) dự đoán tái phát UTBMTBG vào tháng thứ 3 sau RFA. (Độ nhạy: 55,56%; Độ đặc hiệu: 91,67%; GTTĐ (+): 55,56%; GTTĐ (-): 91,67%). Trong số 48 trường hợp không thỏa điều kiện test AFP(+)/≥ 1,1 thì có 44 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 91,67%.

Bảng 5: Áp dụng kiểm tra lại với số liệu 9 bệnh tái phát UTBMTBG (khảo sát sau can thiệp) vào tháng thứ 3 sau RFA đối với test AFP(+) (Diện tích dưới ROC: 0,752; p=0,017)*

AFP (ng/ml)	Chẩn đoán UTBMTBG tái phát vào tháng thứ 3		Tổng số
	Có	Không	
Test (+) /≥ 99,9	5 (71,4%)	2	7
Test (-) /< 99,9	4 (8%)	46	50
Tổng số	9	48	57

Phép kiểm chính xác Fisher: *p<0,001

OR = 28,75, KTC 95%: 4,16 – 198,48

Chọn điểm cắt chỉ số AFP tại thời điểm tháng thứ 3 là 99,9(ng/ml) vì có chỉ số Youden cao nhất 51,39% với độ nhạy 55,56% và độ đặc hiệu 95,83%. Điểm cắt chỉ số AFP vào tháng thứ 3 có giá trị thực tiễn (p<0,001) chẩn đoán UTBMTBG tái phát vào tháng thứ 3 sau RFA. (Độ nhạy: 55,56%; Độ đặc hiệu: 95,83%; GTTĐ (+): 50,00%; GTTĐ (-): 91,49%). Trong số 50 trường hợp không thỏa điều kiện test AFP (+)/≥ 99,9 ng/ml thì có 46 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 91,49%

Bảng 6: Áp dụng kiểm tra lại với số liệu 9 bệnh tái phát UTBMTBG (khảo sát sau can thiệp) vào tháng thứ 3 sau RFA đối với test PIVKA-II(+) (Diện tích dưới ROC: 0,758 , p=0,015)*

PIVKA-II (mAU/L)	Chẩn đoán UTBMTBG vào tháng thứ 3		Tổng số
	Có	Không	
Test (+)/≥ 32,9	8 (27,6%)	21	29
Test (-)/< 32,9	1 (3,6%)	27	28
Tổng số	9	48	57

Phép kiểm chính xác Fisher: *p=0,013

OR = 10,28, KTC 95%: 1,19 – 88,80

Chọn điểm cắt chỉ số PIVKA-II tại thời điểm tháng thứ 3 là 32,90 (mAU/L) vì có chỉ số Youden cao nhất 45,14% với độ nhạy 88,89% và độ đặc hiệu 56,25%. Điểm cắt chỉ số PIVKA-II vào tháng thứ 3 có giá trị thực tiễn (p=0,013) chẩn đoán UTBMTBG tái phát vào tháng thứ 3 sau RFA. (Độ nhạy: 88,89%; Độ

Giá trị 3 chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II...

đặc hiệu: 56,25%; GTTĐ(+): 27,59%; GTTĐ(-): 96,43%). Trong số 28 trường hợp không thỏa điều kiện test(+) $\geq$ 32,9 mAU/L thì có 27 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 96,43%.

Bảng 7: So sánh giá trị đường cong ROC của các chỉ số AFP và PIVKA-II cho dự đoán “tái phát” UTBMTBG vào tháng thứ 3 sau RFA

Chỉ số	Diện tích dưới đường cong	Khoảng tin cậy 95% diện tích	p
AFP	75,2%	61,9% - 89,7%	0,017
PIVKA-II	75,8%	53,8% - 96,9%	0,015

PIVKA-II có giá trị AUROC (0,758) cao hơn AFP (0,752)

Bảng 8: Kết quả của sự kết hợp các chỉ số AFP và PIVKA-II khi cả 2 cùng thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ (test (+)/AFP và test (+)/PIVKA-II) cho dự đoán UTBMTBG “tái phát” vào tháng thứ 3

Chỉ số	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
test (+)/AFP $\geq$ 99,9	55,56%	95,83%	50,00%	91,49%
test (+)/PIVKA-II $\geq$ 32,9	88,89%	56,25%	27,59%	96,43%
Kết hợp AFP $\geq$ 99,9 + PIVKA-II $\geq$ 32,9	55,56%	100,0%	100,0%	92,31%

Bảng 9: Áp dụng kiểm tra lại với số liệu 9 bệnh tái phát UTBMTBG (khảo sát sau can thiệp) vào tháng thứ 3 sau RFA đối với test AFP(+) và test PIVKA-II(+).

Kết hợp	Chẩn đoán UTBMTBG tái phát vào tháng thứ 3		Tổng số
	Có	Không	
AFP (+) và PIVKA-II (+)	5	0	5
Không thỏa điều kiện trên	4	48	52
Tổng số	9	48	57

Sự kết hợp điểm cắt các chỉ số AFP và PIVKA-II khi cả 2 cùng thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ làm tăng độ đặc hiệu lên 100,00%. Trong số 52 trường hợp không thỏa điều kiện AFP (+) và PIVKA-II (+) thì có 48 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 92,31%.

IV. BÀN LUẬN

BNNC tập trung nhiều nhất ở độ tuổi 51-70 (52,6%), trẻ nhất là 41 tuổi, già nhất là 82 tuổi. Tỉ lệ nam/nữ là 4,7/1. Tuổi trung bình chung của nhóm nghiên cứu là $64,687 \pm 11,18$ (>60), trong đó tuổi trung bình ở nam là $63,06 \pm 11,40$ và ở nữ là $72,30 \pm 5,96$. Các số liệu trên tương đối phù hợp với một số NC khác, y văn trên thế giới đều cho thấy đa số bệnh này gặp ở nam giới với tỉ lệ nam/nữ từ 2-4 lần, tùy theo tần suất bệnh của mỗi khu vực [1,11,8,10,16].

Tỉ lệ nhiễm siêu vi viêm gan B là 70,2%, chiếm đa số, tương đồng với NC của Nguyễn Huyền Châu (63%)[14] cũng như tác giả Châu Á là Lee Jung (83%)[11], WangNan-Ya (69,81%) [24]. Theo một số tác giả tỉ lệ hàng năm của các BN xơ gan có nguy cơ phát triển UTBMTBG do nhiễm vi rút viêm gan C là 1-8%/ năm và vi rút viêm gan B là 1-15%/năm [17]. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ cao của viêm gan vi rút B nên tỉ lệ BN UTBMTBG cao là phù hợp. Tỉ lệ tái phát tại chỗ trong NC chúng tôi là

15,7% tương đồng với NC Ayav Ahmet là 18,6%[2].

Đa số UTBMTBG xảy ra ở BN có bệnh lý gan mạn như viêm gan B mạn, viêm gan C mạn, viêm gan do rượu, viêm gan do nhiễm mỡ, xơ gan, nên đánh giá tổn thương gan là quan trọng. Chức năng gan ảnh hưởng rất lớn đến quyết định điều trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đánh giá chức năng gan dựa vào thang điểm Child Pugh và phân chia giai đoạn theo BCLC. Trong NC chúng tôi có 96,5% BN có Child Pugh A và được chỉ định RFA ở giai đoạn rất sớm và giai đoạn sớm (theo BCLC), lần lượt là 8,8% và 91,2% tương đồng với các NC Lương Văn Thảo (90,8%; 6,9%; 93,1%)[9], Wang Nan-Ya (9,43%; 58,49%)[24].

Nồng độ AFP ($p < 0,001$), AFP-L3 ($p = 0,001$), và PIVKA-II ($p < 0,001$) giảm mạnh sau RFA (biểu đồ 1; 2; 3) có thể phản ánh tình trạng của khối u và chứng minh sự hiệu quả của RFA trên BN UTBMTBG giai đoạn sớm (92,1%).

Điểm cắt (cut off) “tỉ số AFP tháng thứ 3th/AFP nền” là 1,1 (tương đương 110%; $p = 0,001$), có nghĩa là khi nồng độ AFP vào tháng thứ 3 lớn hơn AFP thời điểm $t = 0$ khoảng 1,1 lần, thì có khả năng “tái phát” UTBMTBG sau RFA với độ nhạy là 55,6%, độ đặc hiệu là 91,7% tương đồng với NC của Wang Nan-Ya về tỉ lệ tái phát ngắn hạn của BN dương tính với AFP sau RFA 1 tháng là cao hơn rõ so với âm tính với AFP ($P = 0,031$) hay nói cách khác là tỉ số AFP tháng thứ 6th/AFP nền ($t = 0$) có ý nghĩa thống kê trong dự đoán tái phát UTBMTBG sau RFA[24]. Kết quả phân tích đường cong ROC nhận thấy điểm cắt chỉ số AFP tại thời điểm tháng thứ 3 là 99,9 (ng/ml) với độ nhạy là 55,56% và độ đặc hiệu là 95,83%, GTTĐ (+): 50,00%, GTTĐ (-): 91,49%. Trong số 50 trường hợp trong NC của chúng tôi không thỏa điều kiện test AFP (+) $\geq 99,9$ ng/ml thì có 46 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 91,49%, tương đồng NC Tateishi cũng chỉ ra nồng độ AFP > 100 ng/ml cả trước và sau khi phá u là dự đoán quan trọng trong tái phát[21]. So sánh với nhóm NC Nhật Bản nồng độ phát hiện UTBMTBG là AFP > 200 ng/ml[6].

Điểm cắt chỉ số PIVKA-II cho chẩn đoán UTBMTBG tái phát vào tháng thứ 3 là 32,90 (mAU/L) với độ nhạy là 88,89% và độ đặc hiệu là 56,25%, GTTĐ(+): 27,59%, GTTĐ(-): 96,43%. Trong số 28 trường hợp trong NC của chúng tôi không thỏa điều kiện test(+) $\geq 32,9$ mAU/L thì có 27 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 96,43%, tương đồng NC Lê Văn Don với ngưỡng PIVKA-II là 30 mAU/ml có độ nhạy là 77,9 % và độ đặc hiệu là 90,8%, các chỉ tiêu này đều cao hơn AFP[5]. NC Lee Sunyoung cho thấy PIVKA-II sau phá hủy u là một dự đoán quan trọng nhất tái phát, tiếp theo AFP[12]. So sánh với nhóm NC Nhật Bản nồng độ phát hiện UTBMTBG là PIVKA-II > 40 mAU/ml[6]. Mặt khác NC Lee Sunyoung phân tích UTBMTBG liên quan đến HBV được chữa trị bằng RFA cho thấy nồng độ PIVKA-II sau RFA ($p = 0,011$) là một yếu tố dự đoán độc lập cho sống sót hay sống sót không tái phát và là dấu ấn sinh học hữu ích có thể bổ sung cho các phương thức hình ảnh trong đánh giá phát hiện sớm và điều trị tái phát UTBMTBG đúng thời điểm[12].

Kết quả sự kết hợp điểm cắt các chỉ số AFP (Test (+) $\geq 99,9$ ng/ml) và PIVKA-II (Test (+) $\geq 32,9$ mAU/L) khi cả 2 cùng thỏa điều kiện ở điểm cắt đường cong ROC đơn lẻ làm tăng độ đặc hiệu lên 100,00% và trong số 52 trường hợp trong NC của chúng tôi không thỏa điều kiện test(+)/AFP và test(+)/PIVKA-II thì có 48 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 92,31% (GTTĐ (-) = 92,31%). Sự kết hợp giữa test(+)/AFP và test(+)/PIVKA-II cho kết quả tối ưu nhất (100%), tương đồng với NC Lê Văn Don khi PIVKA-II (COV=30 mAU/ml) kết hợp với AFP (COV= 25 UI/ml) làm tăng độ nhạy 82,9 %, độ đặc hiệu 88,4%[5]. Mặt khác NC Volk về sự tăng độ nhạy của điểm cắt AFP-L3(3%) kết hợp với điểm cắt PIVKA-II(150mAU/ml) trong chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn sớm (AUROC=0,948) là 84% tương ứng với độ đặc hiệu là 94% ($p = 0,028$)[23]. Theo nhóm NC Nhật Bản các nồng độ phát hiện UTBMTBG là AFP > 200 ng/ml, PIVKA-II > 40 mUI/ml, AFP-L3 % $> 15\%$ [6].

NC của chúng tôi, đường cong ROC của PIVKA-II (0,758; $p=0,015$) có giá trị hơn AFP (0,752; $p=0,017$) cho dự đoán “tái phát” UTBMTBG vào tháng thứ 3 sau RFA, tương đồng với NC Volk với đường cong ROC của PIVKA-II (0,919) có giá trị hơn hẳn AFP (0,848) hay AFP-L3 (0,742) trong UTBMTBG khác biệt từ xơ gan với độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 93%[23]. Mặt khác NC Choi JY về AUROC lần lượt là 0,879; 0,887; 0,801 và 0,939 tương ứng với AFP, AFP-L3, PIVKA-II và các yếu tố kết hợp, việc kết hợp AUC của 3 yếu tố này cho thấy giá trị cao hơn so với các AUCs của từng yếu tố đơn lẻ ($P<0,05$), AFP-L3 có giá trị AUC cao hơn PIVKA-II ($p=0,043$)[4].

Do hạn chế của NC chúng tôi, chỉ có 2 dấu ấn sinh học: AFP và PIVKA-II (trong bộ 3 AFP, AFP-L3 và PIVKA-II) có giá trị chẩn đoán UTBMTBG tái phát (p^* , p^{**}) và dự đoán “tái phát” khi so sánh với giá trị nền trước điều trị ($t=0$) tương ứng với chẩn đoán bằng hình ảnh học. Đầu tiên, đa số BN trong NC là UTBMTBG giai đoạn sớm (91,2%) đáp ứng toàn bộ

điều trị ngắn hạn sau RFA. Thứ 2 thời gian NC ngắn (3 tháng) và tỉ lệ tái phát ít 15,7% (9/57 trường hợp) vì vậy giá trị thống kê chưa nổi bật lắm.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 57 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan với 61 khối u gan có kích thước không quá 5cm được điều trị bằng năng lượng sóng cao tần (RFA) tại Khoa U Gan - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2017 đến tháng 7/2018, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau: Hai yếu tố AFP > 99,9 ng/ml và PIVKA-II > 32.9 mAU/L có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan tái phát ở tháng thứ 3 sau RFA tương ứng với chẩn đoán bằng hình ảnh học. Sự kết hợp điểm cắt các chỉ số AFP và PIVKA-II ở thời điểm tháng thứ 3 sau RFA làm tăng độ đặc hiệu lên 100,00% và trong số 52 trường hợp nghiên cứu của chúng tôi không thỏa điều kiện test(+)/AFP và test(+)/PIVKA-II thì có 48 trường hợp không tái phát với tỉ lệ 92,31% (GTTĐ (-) = 92,31%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allen-Merish T., et al (2009). *Basic of oncology*. Springer. Berlin, xxiv, 375.
2. Ayav Ahmet, Germain Adeline, Marchal Frederic et al (2010). “Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence”. *The American Journal of Surgery*, 200, pp.435-8.
3. Bruix J., Sherman M. (2011). “Management of hepatocellular carcinoma: an update”. *Hepatology*, 53(3), pp. 1020-1.
4. Choi JY, et al. “Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP”. *World J Gastroenterol* 2013 January 21;19(3); pp. 339-340.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.(2009). *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*; 45:228.
6. Izumi Namiki (2010). “Diagnostic and Treatment Algorithm of the Japanese Society of Hepatology: A Consensus-Based Practice Guideline”. *Oncology* 2010; 78(suppl 1):78–86.
7. Lê Văn Don, Nguyễn Đăng Tùng (2016). “Nghiên cứu giá trị xét nghiệm PIVKA-II, panel PIVKA-II kết hợp với AFP trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan”. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, (11), tr.27.
8. Lê Lộc (2003). “Kết quả bước đầu điều trị ung thư gan bằng phương pháp nhiệt cao tần (Radiofrequency Ablation)”. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 7(4), Chuyên đề Ung bướu, tr.228.
9. Lương Văn Thảo (2014). “Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị triệt bỏ khối u ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát bằng năng lượng sóng tần số radio”. Luận văn chuyên

- khoa 2, Học viện Quân Y, tr.69-74.
10. Lê Trọng Quý (2013). “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và nồng độ AFP-L3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan”. Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa cấp II, Học viện Quân Y, tr.65 – 67.
 11. Lee J., Lee J.M, Yoon J.H, et al (2012). “Percutaneous radiofrequency ablation with multiple electrodes for medium-sized hepatocellular carcinomas”. *Korean J Radiol*, 13(1), pp.34-36.
 12. Lee Sunyoung, et al (2016). “Post-ablation des-gamma-carboxy prothrombin level predicts prognosis in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma”. *Liver Int*. 2016; 36:pp.580-586. DOI: 10.1111/liv.12991
 13. Lencioni Riccardo, Llovet Josep M(2010). “Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma“. *Seminars in liver disease, Volume 30, Number 1 2010*, pp. 52-60.
 14. Nguyễn Huyền Châu (2011). “Đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp RFA ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan”. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, tr.64-71.
 15. Nguyễn Thị Kim Hoa, Võ Đặng Anh Thu (2010). “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế”. *Tạp chí Y học thực hành*, 705(2), tr.1
 16. Vũ Văn Vũ và những người khác (2010). “Dịch tễ học, lâm sàng và cận lâm sàng ung thư gan nguyên phát – khảo sát 107 trường hợp điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh 2009 – 2010”. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 17(4), Chuyên đề Ung bướu, tr.333.
 17. Sanyal A.J., Yoon S.K. and Lencioni R. (2010). “The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment”. *The Oncologist*, 15(Suppl 4), pp.15 – 6.
 18. Schutte K., Bornschein J., and Malfertheiner P. (2009), “Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors.”*Dig Dis*, 27, (2), pp. 80.
 19. Takahashi Shunshuke, Kudo Masatoshi, et al, (2008). “PIVKA-II Is the Best Prognostic Predictor in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation Therapy “. *Oncology*; 75(suppl 1): 91.
 20. Tamura Y, Suda T, Arii S, et al (2013). “Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment”. *Dig Dis Sci*, 2406-12.
 21. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, et al (2006). Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology*, 44, 1518- 27
 22. Torre L.A et al (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65, 87–108.
 23. Volk ML, et al (2007). “Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: A comparison of AFP, DCP, and AFP-L3”. *Cancer Biomarkers*, 3, pp. 84.
 24. Wang Nan-Ya, Wang Cong et al. Prognostic Value of Serum AFP, AFP-L3, and GP73 in Monitoring Short-term Treatment Response and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15, 2014, pp.1541- 3.