

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN BỘ BA CHỈ SỐ AFP, AFP-L3 VÀ PIVKA-II HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Mai Trọng Khoa¹, Trần Đình Hà¹, Phạm Cẩm Phương¹,
Phạm Văn Thái¹, Ngô Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Thuận Lợi¹,
Nguyễn Tiến Lung¹, Nguyễn Tuấn Anh¹, Nguyễn Huy Bình¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định trị số trung bình của bộ ba xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và mối liên quan của các trị số này với kích thước khối u trên MRI/CT. **Đối tượng và phương pháp:** Lấy mẫu huyết thanh của 94 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan có chụp MRI hoặc CT điều trị tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. Các mẫu này được xét nghiệm định lượng AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh trên máy TasWako-i30 của Nhật Bản. **Kết quả:** Giá trị trung vị (giá trị nhỏ nhất- giá trị lớn nhất) của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II là 88,9 ng/mL (0,7-624648,7), 5,3% (0,5-93,2), và 344 mAU/mL (5-1188611). Có mối liên quan thuận giữa nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kích thước khối u trên MRI/CT. Có 10,6% bệnh nhân có 3 chỉ số trong giới hạn bình thường. **Kết luận:** Đã xác định trị số trung bình và phân tích 3 chỉ số trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai, ghi nhận mối tương quan thuận giữa nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kích thước khối u.

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

ABSTRACT

THE DIAGNOSIS VALUE OF SERUM AFP, AFP-L3 AND PIVKA-II FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS AT BACH MAI HOSPITAL

Mai Trong Khoa¹, Tran Dinh Ha¹, Pham Cam Phuong¹,
Pham Van Thai¹, Ngo Thi Thu Hien¹, Nguyen Thuan Loi¹,
Nguyen Tien Lung¹, Nguyen Tuan Anh¹, Nguyen Huy Binh¹

Objective: To determine average value of AFP, AFP-L3 and PIVKA-II for hepatocellular carcinoma patients and the relation between these values and tumor size on MRI/CT. **Subjects and method:** Serum samples of 94 hepatocellular carcinoma diagnosed patients who had taken MRI or CT at the Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai hospital were collected. Their tumor markers AFP, AFP-L3 and PIVKA-II values were quantitatively tested by the TasWako-i30. **Results:** The median (min-max) of AFP, AFP-L3 and PIVKA-II were 88.9 ng/mL (0.7-624648.7), 5.3% (0.5-93.2), and 344 mAU/mL (5-1188611). There was correlation between the AFP, PIVKA-II mean value and tumor size on MRI/CT images. 10.6% hepatocellular carcinoma patients had the AFP, AFP-L3, PIVKA-II values in normal ranges. **Conclusions:** The quantitative test for these tumor markers AFP, AFP-L3 and PIVKA-II is applied for hepatocellular carcinoma patients at Bach Mai hospital. There is correlation between the AFP, AFP-L3 PIVKA-II mean value and tumor size.

Key words: Hepatocellular carcinoma, AFP, AFP-L3, PIVKA-II.

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

- Ngày nhận bài (Received): 04/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 20/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Ngô Thị Thu Hiền
- Email: ngothithuhien2010@gmail.com ; ĐT: 0982311023

Bệnh viện Trung ương Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma- HCC) là bệnh lý ác tính tại gan có tỷ lệ mắc cao trong các bệnh ung thư. Theo GLOBOCAN 2012, trên thế giới có 782.000 ca ung thư gan mới được phát hiện, trong đó 83% gặp ở các nước kém phát triển, riêng ở Trung Quốc là 50% [1]. Ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma: HCC) là loại ung thư chủ yếu của ung thư gan và là nguyên nhân dẫn đến 1/3 số ca tử vong do ung thư trên thế giới nói chung. Tại Việt Nam, ung thư gan có tỷ lệ mắc đứng thứ 2 sau ung thư phổi nhưng tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ nhất.

Nguyên nhân dẫn đến HCC gồm: viêm gan virus B, viêm gan virus C, xơ gan, nghiện rượu, béo phì, đái tháo đường, quá tải sắt, nhiễm độc aflatoxin... Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán tuy nhiên tiên lượng bệnh còn kém, tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân HCC chỉ đạt < 10%. Vì vậy, việc phát hiện sớm HCC rất quan trọng. Hiện nay, có nhiều phương pháp chẩn đoán HCC như: chẩn đoán hình ảnh; sinh thiết khối u gan; xét nghiệm AFP... tuy nhiên tỷ lệ chẩn đoán sớm bệnh ung thư gan thấp (<5%). Trên thế giới đặc biệt Nhật Bản đã sử dụng xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh trong sàng lọc phát hiện sớm, chẩn đoán, theo dõi điều trị tái phát, di căn ung thư gan có hiệu quả cao.

AFP là một protein bào thai, sau sinh nồng độ AFP giảm còn dưới 10 ng/mL. AFP tăng cao ở bệnh nhân ung thư gan, xơ gan và suy gan. AFP có thể được chia thành 3 thể khác nhau là AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3. Trong đó AFP-L3 có thể được phát hiện trong khoảng 35% số trường hợp người bệnh HCC có khối u nhỏ < 2cm [2]. Một số nghiên cứu cho thấy khi AFP-L3 tăng hơn 10% có thể chỉ ra tình trạng HCC sớm, đôi khi sớm hơn phát hiện HCC bằng chẩn đoán hình ảnh. Bên cạnh đó, tỷ số AFP-L3/AFP có mối tương quan chặt chẽ với đặc điểm ác tính và tiên lượng của bệnh (đặc biệt là tình trạng xâm lấn tĩnh mạch cửa).

PIVKA-II hay des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) là prothrombin bất thường gây đảo lộn quá

trình đông máu. Vai trò PIVKA-II trong ung thư gan được lần đầu tiên công bố năm 1984 [3]. Vai trò của PIVKA-II trong HCC được nghiên cứu, áp dụng lâm sàng nhiều nhất tại Nhật Bản và gần đây là tại châu Âu, Hoa Kỳ và châu Á. Trong ung thư gan, quá trình sinh học của AFP và PIVKA-II là độc lập với nhau. Phần lớn các nghiên cứu ở Nhật Bản và Châu Á cho thấy PIVKA-II có vai trò tốt hơn AFP, đặc biệt mối tương quan với kích thước khối u, hình thành huyết khối, xâm lấn mạch máu, và đánh giá khả năng tái phát sau điều trị [4]. Sự tăng PIVKA-II thường phản ánh nguy cơ ở bệnh nhân bị viêm gan mãn tính diễn tiến đến HCC.

Theo Hội gan học Nhật Bản (Japan Society of Hepatology-JSH) năm 2015, cần tầm soát định kỳ cho bệnh nhân nguy cơ mắc HCC bằng việc kết hợp siêu âm với xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh. Khoảng cách giữa các lần tầm soát thay đổi, 3- 4 tháng ở nhóm nguy cơ rất cao (extremely high risk) như xơ gan hay mỗi 6 tháng ở nhóm nguy cơ cao (high risk) như viêm gan B, C [5].

Hiện tại, Đơn vị Gen- Tế bào gốc, trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai đã xét nghiệm thường quy bộ ba này cho bệnh nhân HCC và những người nguy cơ cao mắc HCC. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu xác định trị số trung bình của bộ ba xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và mối liên quan của các trị số này với kích thước khối u trên MRI/CT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành trên 94 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan điều trị tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II: Xét nghiệm trên máy TasWako-i30 của

Nhật Bản dựa trên kỹ thuật điện di mao dẫn trên vi chip.

Các thông số nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới, chẩn đoán xác định, kết quả giải phẫu bệnh, HBsAg, Anti-HCV, kích thước khối u trên CT/MRI, giá trị AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh.

Số liệu nghiên cứu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi giới, tình trạng viêm gan và xơ gan của nhóm bệnh nhân:

Các bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 58,9. Về giới: nam giới chiếm 90,4%, nữ giới chiếm 9,6%.

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới nhóm bệnh nhân HCC

Tuổi	Nam	Nữ
<30	0	1
31-40	5	1
41-50	18	2
51-60	29	1
>60	33	4
Tổng	85(90,4%)	9(9,6%)

Bệnh nhân >50 tuổi chiếm đa số với tỷ lệ là 71,3%.

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm viêm gan B, C và tỷ lệ xơ gan ở bệnh nhân HCC (n=94)

Chỉ tiêu	n	%
HBsAg dương tính	63	67
Anti-HCV dương tính	1	1,1
Không xác định tình trạng viêm gan B, C	17	18,1
Xơ gan	58	61,7

Tỷ lệ viêm gan B rất cao (67%). Viêm gan C chỉ gặp 1 trường hợp. Đặc biệt có 18,1% không tìm thấy viêm gan B, C, có thể do các yếu tố khác. Tỷ lệ xơ gan chiếm tới 61,7%.

3.2. Giá trị định lượng 3 chỉ số ở nhóm bệnh nhân

Bảng 3: Giá trị nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II ở bệnh nhân HCC (n=94)

Các chỉ tiêu	Giá trị trung vị	Khoảng dao động
AFP (ng/mL)	88,9	0,7- 624648,7
%AFP-L3 (%)	5,3	0,5- 93,2
PIVKA-II (mAU/mL)	344	5- 1188611

Các bệnh nhân HCC có nồng độ AFP, PIVKA-II rất cao. Dải phân bố các nồng độ đều rất lớn AFP từ 0,7 đến 624648,7 ng/mL, PIVKA-II từ 5 đến 1188611 mAU/mL.

Bảng 4: Phân bố nồng độ AFP ở bệnh nhân HCC (n=94)

Nồng độ AFP	n	%
<10	22	23,4
10- 100	23	24,5
101-1000	16	17
1001- 100000	29	30,9
>1000000	4	4,2

Đa số các bệnh nhân HCC có AFP tăng trong khoảng 10- 100000 ng/mL

Bảng 5: Phân bố tỷ lệ % AFP-L3 ở bệnh nhân HCC (n=94)

Tỷ lệ %AFP-L3	n	%
<0,5	32	34
0,5- 10	27	28,7
>10	35	37,3

Tỷ lệ % AFP-L3 <10% ở bệnh nhân HCC khá lớn (62,7%).

Bảng 6: Phân bố nồng độ PIVKA-II ở bệnh nhân HCC (n=94)

Nồng độ PIVKA-II	n	%
<40	21	22,3
40- 1000	38	40,4
1001-10000	14	14,9
10001- 100000	15	16
>10000	6	6,4

Đa số bệnh nhân HCC có nồng độ PIVKA-II trong khoảng 40- 100000 mAU/mL.

Bệnh viện Trung ương Huế

Bảng 7: Nồng độ AFP theo kích thước khối u ở bệnh nhân HCC (n=94)

Kích thước khối u (cm)	Nồng độ AFP		
	Giá trị trung vị	Giá trị bé nhất	Giá trị lớn nhất
1-3 (n=11)	21	1,9	13237,8
3-6 (n=40)	63,9	0,7	79006,4
6-9 (n=24)	267	0,9	624648,7
>9 (n=9)	2066,2	1,6	170957,6

Có mối liên quan giữa nồng độ AFP với kích thước khối u, khối u càng lớn, nồng độ AFP tăng theo tỷ lệ thuận với mối tương quan yếu ($R=0,376$)

Bảng 8: Tỷ lệ % AFP-L3 theo kích thước khối u ở bệnh nhân HCC (n=94)

Kích thước khối u (cm)	Tỷ lệ % AFP-L3		
	Giá trị trung vị	Giá trị bé nhất	Giá trị lớn nhất
1-3 (n=11)	4	0,5	93,2
3-6 (n=40)	5,1	0,5	79,9
6-9 (n=24)	13,7	0,5	92,6
>9 (n=9)	5	0,5	74,7

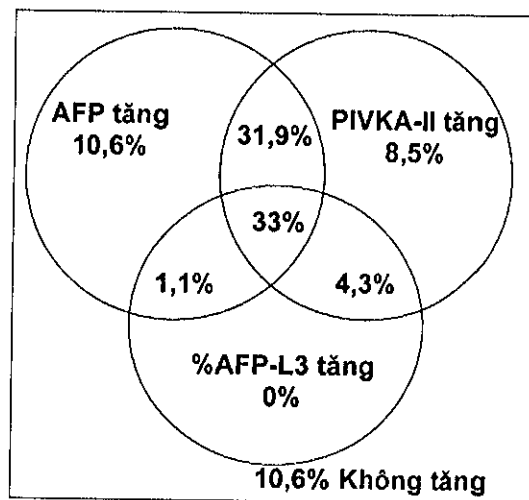
Có mối liên quan giữa %AFP-L3 với kích thước khối u, khối u càng lớn, %AFP-L3 tăng theo tỷ lệ thuận với mối tương quan yếu ($R=0,252$)

Bảng 9: Nồng độ PIVKA-II theo kích thước khối u ở bệnh nhân HCC (n=94)

Kích thước khối u (cm)	Nồng độ PIVKA-II		
	Giá trị trung vị	Giá trị bé nhất	Giá trị lớn nhất
1-3 (n=11)	117	5	230731
3-6 (n=40)	307	5	210932
6-9 (n=24)	482	11	1188343
>9 (n=9)	19628	71	1188611

Có mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II với kích thước khối u, khối u càng lớn, nồng độ PIVKA-II

tăng theo tỷ lệ thuận với mối tương quan trung bình ($R=0,433$)



Hình 1. Sự thay đổi 3 chỉ số ở 94 bệnh nhân HCC. Ngưỡng (cut-off value) của HCC khi kết hợp bộ 3 chỉ số là AFP 20 ng/mL, AFP-L3 10%, PIVKA-II 40 mAU/mL [10]

Trong 94 bệnh nhân HCC: có 31 mẫu tăng 3 chỉ số, có 35 mẫu tăng 2 trong 3 chỉ số và chỉ có 18 mẫu tăng 1 chỉ số. Đặc biệt có 10 bệnh nhân HCC không tăng chỉ số nào.

IV. BÀN LUẬN

Trong thực tế, bên cạnh giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định HCC, để kết luận một trường hợp bệnh nhân HCC chúng ta vẫn phải sử dụng kết quả xét nghiệm AFP kết hợp với siêu âm hoặc hình ảnh.

Xét nghiệm AFP đặc biệt có giá trị khi kết hợp với 2 dấu ấn khác là AFP-L3 và PIVKA-II [6]. AFP tăng không đồng nghĩa là bệnh nhân mắc HCC bởi vì AFP còn tăng lên khi bệnh nhân bị viêm gan, xơ gan, có thai... và một số ung thư khác. Ngược lại AFP bình thường cũng không loại trừ khả năng bị HCC vì 20-30% bệnh nhân HCC có nồng độ AFP vẫn không cao quá 400 ng/mL. Đặc biệt chỉ số % AFP-L3 và PIVKA-II liên quan chặt chẽ với diễn tiến HCC. Giá trị tăng cao của 2 hoặc đồng thời cả 3 chỉ số có mối liên quan tỷ lệ thuận với kích thước khối u, số lượng khối u và nguy cơ cao mắc huyết

khối tĩnh mạch cửa [7, 8]. Qua đó cho thấy ý nghĩa của việc xét nghiệm kết hợp cả 3 chỉ số trong sàng lọc, phát hiện sớm HCC.

Ở Nhật Bản, kết hợp AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán sớm HCC đã nâng cao tỷ lệ điều trị thành công HCC (thời gian sống toàn bộ 5 năm) cho nhiều bệnh nhân. Theo Yukio Osaki và Hiroki Nishikawa, từ năm 1981 đến 2013 tỷ lệ chẩn đoán sớm HCC (giai đoạn I, II) đã tăng rõ rệt từ 34,1% tăng lên đến hơn 60%. Đồng thời tỷ lệ điều trị HCC thành công đã tăng đến gần 40% [9]. Tại Mỹ, theo El-Serag HB năm 2011, tỷ lệ chữa khỏi bệnh HCC thấp hơn chỉ 12% [10]. Sự khác biệt này phần lớn là do Nhật Bản áp dụng kết hợp 3 chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong việc chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị HCC.

Mẫu nghiên cứu gồm 94 bệnh nhân với độ tuổi trên 50 tuổi thường gặp (71,3%), đa số có viêm gan B, C (67%). Tỷ lệ không tìm thấy viêm gan B, C chiếm 18,1% bệnh nhân. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Lê Văn Don và Nguyễn Đăng Tùng trên 77 bệnh nhân HCC có 20,5% bệnh nhân không tìm thấy viêm gan B, C [11].

Về giá trị trung vị (giá trị nhỏ nhất-giá trị lớn nhất) của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II là 88,9 ng/mL (0,7-624648,7), 5,3% (0,5-93,2), và 344 mAU/mL (5-1188611). Giá trị 3 chỉ số phân bố dải rất rộng và sự phân bố không đạt chuẩn. Điều này có lẽ do các bệnh nhân HCC trong nghiên cứu này chưa thật sự đồng nhất khi bao gồm cả bệnh nhân chưa điều trị và đã điều trị các biện pháp như phẫu thuật, đốt sóng cao tần hay nút mạch.

Khi so sánh giá trị trung bình của 3 chỉ số trên cả 2 giới nam và nữ chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Có mối liên quan giữa nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kích thước khối u với mức tương quan từ yếu đến trung bình (Bảng 7, 8, 9), điều này cũng

phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới [8,11]. Sự tăng AFP-L3 có liên quan tới việc xuất hiện các nốt vệ tinh và tăng áp lực mạch máu trong khối u HCC. Ngược lại, sự tăng PIVKA-II làm tăng nguy cơ xâm lấn tĩnh mạch cửa. Trong nghiên cứu này có lẽ các bệnh nhân không đồng nhất nên chưa tìm được mối liên quan chặt chẽ hơn. Đồng thời trong nghiên cứu này có lẽ do cỡ mẫu còn nhỏ nên không có bệnh nhân HCC nào tăng một chỉ số AFP-L3 (Hình 1). Chúng tôi cũng ghi nhận có 10 bệnh nhân (chiếm 10,6%) HCC có bộ ba chỉ số trong giới hạn bình thường. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Toyoda H và cộng sự năm 2015 trên 685 bệnh nhân HCC có 159 bệnh nhân có cả 3 chỉ số trong giới hạn bình thường [12].

Từ hình 1 ta thấy việc xét nghiệm 1 chỉ số có thể bỏ sót các trường hợp bệnh nhân HCC (chỉ phát hiện được 18/94 bệnh nhân). Nếu xét nghiệm từ 2 đến 3 chỉ số thì việc hỗ trợ chẩn đoán xác định trên kết quả xét nghiệm sẽ cao hơn (phát hiện 66/94 bệnh nhân chiếm 70,2%). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu quốc tế về khuyến cáo nên kết hợp bộ ba xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán và theo dõi HCC [6].

V. KẾT LUẬN

Khi phân tích 94 mẫu huyết thanh của bệnh nhân HCC chúng tôi thu được:

- Giá trị trung bình bộ 3 dấu ấn ung thư AFP, AFP-L3 và PIVKA-II ở bệnh nhân HCC: giá trị trung vị (giá trị nhỏ nhất-giá trị lớn nhất) của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II là 88,9 ng/mL (0,7-624648,7), 5,3% (0,5-93,2), và 344 mAU/mL (5-1188611).

- Ghi nhận mối liên quan thuận giữa nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kích thước khối u trên MRI/CT ở nhóm bệnh nhân với mức tương quan từ yếu đến trung bình. Có 10,6% bệnh nhân có 3 chỉ số trong giới hạn bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int J Cancer*, 136, pp. 359- 386
2. Cheng J, Wang W, Zhang Y et al. (2014),

- “Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis”, *PLoS One*. 9(1), pp.e 87011.
3. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ *et al.* (1984), Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 310, pp. 1427-1431.
 4. Wang Ji J, Wang H, Li Y *et al.* (2016), Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study. *PLoS One.*, 11(4), pp. e 0153- 227.
 5. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M *et al.* (2015), Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH- HCC Guidelines). *Hepatol Res*, 45.
 6. Lim TS, Kim Do Y, Han KH *et al.* (2016), Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients, *Scand J Gastroenterol*, 51(3), pp. 344-53.
 7. Shimizu A, *et al.* (2002), Sequential fluctuation pattern of serum des- γ -carboxy prothrombin levels detected by high-sensitive electrochemiluminescence system as an early predictive marker for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis, *International Journal of Molecular Medicine*, 9, pp. 245-250.
 8. Tada T, Kumada T, Toyoda H (2005), Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma, *Liver Int*, 25, pp. 848-853.
 9. Yukio Osaki and Hiroki Nishikawa (2015), Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatol Res*, 45(1), pp. 59- 74.
 10. El-Serag HB (2011), Hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med*, 365, pp. 1118-1127.
 11. Lê Văn Don và Nguyễn Đăng Tùng (2015), 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. 22- 27.
 12. Toyoda H *et al.* (2015), Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC, *Liver Cancer*, 4, pp. 126-136.