

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐẶNG TRUNG THÀNH**

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CẬN LÂM SÀNG  
TRONG TIÊN LƯỢNG VÀ THEO DÕI HIỆU QUẢ  
ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NÚT MẠCH HÓA CHẤT  
KẾT HỢP ĐÓT SÓNG CAO TẦN**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2020**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐẶNG TRUNG THÀNH**

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CẬN LÂM SÀNG  
TRONG TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI HIỆU QUẢ  
ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NÚT MẠCH HÓA CHẤT  
KẾT HỢP ĐỐT SÓNG CAO TẦN**

**Chuyên ngành : Nội tiêu hóa**

**Mã số : 62.72.01.43**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. Trần Ngọc Ánh**

**HÀ NỘI - 2020**

## LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận án tiến sĩ, tôi đã nhận được sự quan tâm, giúp đỡ rất nhiều của các thầy cô, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

**PGS. TS. Trần Ngọc Anh** - Trưởng khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Người thầy đã tận tâm hướng dẫn tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

**PGS.TS. Phạm Cẩm Phương** - Phó giám đốc Trung tâm y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. Người thầy đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thu thập số liệu.

Tôi xin chân thành cảm ơn các nhà khoa học trong Hội đồng chấm luận án đã góp ý, chỉ bảo cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu để hoàn thiện luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới:

Ban giám hiệu, phòng Quản lý Đào tạo sau đại học, bộ môn Nội tổng hợp trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Nội tổng hợp bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Ban giám đốc, Phòng kế hoạch tổng hợp và lưu trữ hồ sơ, trung tâm Điện quang, trung tâm y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Ban giám đốc, khoa Nội tiêu hóa bệnh viện E đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

*Tôi xin được gửi lời cảm ơn tới tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi quá trình nghiên cứu để hoàn thành nghiên cứu này.*

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến gia đình, bạn bè và người thân đã động viên chia sẻ giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

*Hà Nội, tháng 12 năm 2019*

Tác giả luận án

**Đặng Trung Thành**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Đặng Trung Thành**, nghiên cứu sinh khóa 35 chuyên ngành Nội tiêu hóa, trường Đại học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS. TS. Trần Ngọc Ánh**.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào đã công bố trong nước và quốc tế.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, tháng 12 năm 2019*

Người viết cam đoan

**Đặng Trung Thành**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AASLD	: American Association for the Study of Liver Disease (Hội nghiên cứu bệnh lý gan Hoa Kỳ)
AFP	: $\alpha$ -fetoprotein
ALT	: Alanin amino transferase
AST	: Aspartate amino transferase
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the liver (Hội gan mật Châu Á Thái Bình Dương)
Anti-HBc	: Kháng thể kháng HBc
Anti-HBe	: Kháng thể kháng Hbe
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer (Phân loại ung thư gan dựa theo Barcelona)
BALAD	: Bilirubin Albumin Leuthin Alphafetoprotein Decarboxyl
CCA	: Chất cản âm
CDHA	: Chẩn đoán hình ảnh
CHT	: Cộng hưởng từ
CLVT	: Chụp cắt lớp vi tính
CR	: Complete Response (Đáp ứng hoàn toàn)
DAA	: Direct-Acting Antiviral (Thuốc kháng virus trực tiếp)
ĐNSCT	: Đốt nhiệt sóng cao tần
EASL	: European Association for the Study of the Liver (Hội nghiên cứu gan học châu Âu )
GOT	: Glutamat Oxaloacetat Transaminase
GPT	: Glutamat Pyruvat transaminase
GALAD	: Gender Age Leuthin Alphafetoprotein Decarboxyl

HAI	: Histologic Activity Index (Chỉ số viêm hoạt động)
HBcAg	: Hepatitis B core antigen (Kháng nguyên lõi viêm gan B)
HBeAg	: Hepatitis B envelope antigen (kháng nguyên vỏ viêm gan B)
HBsAg	: Hepatitis B surface antigen (Kháng nguyên bề mặt viêm gan B)
HBV	: Hepatitis B virus (Virus viêm gan B)
HCV	: Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
JSH	: Japan Society of Hepatology (Hội gan mật Nhật Bản)
MELD	Model for end-stage liver disease (Thang điểm cho bệnh gan giai đoạn cuối)
MHC	: Major-histocompatibility-complex (Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu)
NA	: Nucleoside analogue (Chất tương tự nucleoside)
NK	: Natural killer (Tế bào giết tự nhiên)
PET/CT	: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính phát xạ positron)

PR : Partial Response  
(Đáp ứng 1 phần)

PIVKA-II : Vitamin K Absence or Antagonist-II

SACA : Siêu âm cản âm

TCLS : Triệu chứng lâm sàng

TNM : Tumour, Lymph Node, Metastasis  
(Hệ thống phân chia giai đoạn TNM)

TACE : Transcatheter arterial chemoembolization  
(Nút mạch hóa chất khối u gan)

UTBMTBG : Ung thư biểu mô tế bào gan



## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
<b>I. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN .....</b>	<b>3</b>
1.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.....	3
1.1.1. Theo Hiệp Hội Gan mật Hoa Kỳ .....	3
1.1.2. Theo Hiệp hội Gan Mật Châu Âu .....	3
1.1.3. Theo Hiệp Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương.....	4
1.1.4. Theo Hiệp Hội Gan Mật Nhật Bản .....	4
1.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán nhóm u máu gan .....	6
1.2.1 Hình ảnh u máu gan trên siêu âm .....	7
1.2.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán u máu gan trên cộng hưởng từ .....	7
<b>II. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT .....</b>	<b>8</b>
2.1. Phẫu thuật.....	8
2.1.1. Phẫu thuật cắt gan .....	8
2.1.2. Ghép gan .....	8
2.2. Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ.....	9
2.2.1. Tiêm cồn tuyệt đối vào khối u qua da.....	9
2.2.2. Đốt nhiệt sóng cao tần (Radio Frequency Ablation - RFA) .....	10
2.2.3. Phá huỷ u gan bằng nhiệt vi sóng (Microwave thermal ablation - MWA) .....	15
2.3. Các phương pháp cắt nguồn máu nuôi khối u .....	15
2.3.1. Nút mạch hoá chất (TACE) .....	16
2.3.2. Nút mạch sử dụng hạt vi cầu chuyển tải hóa chất .....	18
2.3.3. Phương pháp điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium - 90 .....	19

2.4. Các phương pháp điều trị toàn thân đối với UTBMTBG .....	19
2.4.1. Hóa trị .....	19
2.4.2. Điều trị đích .....	19
2.4.3. Chăm sóc giảm nhẹ và điều trị bệnh kèm theo.....	19
<b>III. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG SỬ DỤNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN..</b>	<b>20</b>
3.1. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh .....	20
3.2. Các dấu ấn khối u.....	22
3.2.1. Alpha – fetoprotein (AFP).....	23
3.2.2. AFP – L3.....	24
3.2.3. DCP hay PIVKA-II .....	25
3.3.4. Sự phối hợp các chỉ số AFP, AFPL3, PIVKA2 và mô hình GALAD .....	26
<b>IV. GIÁ TRỊ CỦA AFP-L3, PIVKA-II VÀ MÔ HÌNH BALAD TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN (PHỐI HỢP RFA VÀ TACE) .....</b>	<b>29</b>
4.1. Hiệu quả của phương pháp điều trị UTBMTBG phối hợp RFA và TACE..	29
4.2. Giá trị của AFP-L3, PIVKA-II và mô hình BALAD trong theo dõi điều trị UTBMTBG bằng phương pháp RFA và TACE .....	33
<b>V. NGHIÊN CỨU AFP, AFPL3, PIVKA2 TRONG UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT Ở VIỆT NAM.....</b>	<b>37</b>
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>40</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	41
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	42
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	42
2.3.2. Cỡ mẫu.....	42
2.3.3. Phương pháp chọn mẫu .....	43

2.4. Thu thập số liệu.....	46
2.4.1. Công cụ thu thập số liệu .....	46
2.4.2. Quy trình thu thập số liệu .....	46
2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	47
2.6. Biến số nghiên cứu .....	52
2.7. Phương pháp tính toán.....	61
2.7.1 Phương pháp tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính .....	61
2.7.2. Phương pháp tính thời gian sống thêm .....	62
2.7.3. Xử lý và phân tích số liệu .....	62
2.7.4. Sai số và cách khống chế.....	63
2.8. Đạo đức nghiên cứu.....	63
2.9. Sơ đồ nghiên cứu.....	64
<b>CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>65</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	65
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	65
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng .....	66
3.1.3. Đặc điểm về một số xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân UTBMTBG.....	68
3.1.4. Các đặc điểm chung của khối u .....	72
3.2. GIÁ TRỊ AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD TRONG CHẨN ĐOÁN UTBMTBG .....	74
3.2.1. Giá trị các dấu ấn AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD trước điều trị ..	74
3.2.2. Giá trị của xét nghiệm AFP, AFP-L3, PIVKA-II, GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG .....	81
3.2.3. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP-L3, PIVEKA II và GALAD ở những bệnh nhân có nồng độ AFP <20 (ng/ml) (n=38) .....	84
3.3. ĐẶC ĐIỂM VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ GIÁ TRỊ AFP- L3, PIVKA-II, BALAD, GALAD TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ U GAN	

BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÚT MẠCH HÓA CHẤT KẾT HỢP VỚI ĐỐT SÓNG CAO TẦN .....	88
3.3.1. Đặc điểm về kết quả điều trị .....	88
3.3.2. Sự biến đổi các chỉ số cận lâm sàng qua các thời điểm đánh giá ...	89
3.3.3. Tiên lượng đáp ứng sau điều trị .....	91
3.3.4. Đặc điểm về tỷ lệ sống thêm và thời gian sống thêm trung bình ...	96
<b>CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN.....</b>	<b>102</b>
4.1. Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	102
4.1.1. Phân bố tuổi .....	102
4.1.2. Phân bố giới .....	103
4.1.3. Triệu chứng cơ năng.....	104
4.1.4. Triệu chứng thực thể.....	104
4.1.5. Các yếu tố nguy cơ .....	105
4.2. Khảo sát giá trị AFP, AFP- L3, PIVKA-II và GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. ....	106
4.2.1. Giá trị của các phương pháp thăm dò chẩn đoán hình ảnh .....	107
4.2.2. Các dấu ấn ung thư trong UTBMTBG ( <i>Biomarker</i> ).....	107
4.3. Giá trị AFP-L3, PIVKA II trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan bằng phương pháp nút mạch hóa chất, đốt sóng cao tần.....	128
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>138</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>140</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN</b>	
<b>LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>BỆNH ÁN THEO DÕI BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Thang điểm AUDIT .....	56
Bảng 2.2. Bảng phân loại Child-Pugh năm 1973 .....	57
Bảng 2.3. Bảng phân loại giai đoạn ung thư gan theo Barcelona .....	57
Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu.....	65
Bảng 3.2. Đặc điểm về giới tính của đối tượng nghiên cứu .....	66
Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể của bệnh nhân UTBMTBG .....	68
Bảng 3.4. Một số xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân UTBMTBG .....	68
Bảng 3.5. Phân loại bệnh nhân theo mức độ suy gan .....	69
Bảng 3.6. Phân loại bệnh nhân theo giai đoạn BCLC .....	70
Bảng 3.7. Phân loại bệnh nhân theo thang phân loại ALBI.....	70
Bảng 3.8. Đánh giá chức năng gan của bệnh nhân UTBMTBG theo Child Pugh và ALBI .....	71
Bảng 3.9. Đánh giá chức năng gan của bệnh nhân UTBMTBG theo BCLC và ALBI .....	71
Bảng 3.10. Đặc điểm của khối u ở bệnh nhân UTBMTBG.....	72
Bảng 3.11. Đặc điểm khối u trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh .....	73
Bảng 3.12. Giá trị nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA II và GALAD của 2 nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan .....	74
Bảng 3.13. Giá trị nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD theo giới tính ..	76
Bảng 3.14. Giá trị nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD, BALAD theo phân loại Barcelona .....	76
Bảng 3.15. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD, BALAD theo chỉ số ALBI.....	77
Bảng 3.16. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA I, GALAD, BALAD theo kích thước khối u .....	78

Bảng 3.17. Nồng độ AFP – L3 và PIVKA II, GALAD theo từng nhóm AFP80	
Bảng 3.18. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP-L3 tại điểm cắt 10,0% ..	82
Bảng 3.19. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP tại điểm cắt 12,6 (ng/ml).....	82
Bảng 3.20. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của PIVKA-II tại điểm cắt $\geq 42,5$ mAU/ml .....	83
Bảng 3.21. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của GALAD tại điểm cắt -1,90...	83
Bảng 3.22. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP, AFP-L3, PIVKA II và điểm GALAD .....	84
Bảng 3.23. Giá trị các marker AFPL3, PIVKAI, GALAD, BALAD ở nhóm UTBMTBG không có tăng AFP (AFP <20 ng/ml) .....	84
Bảng 3.24. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo kích thước khối u ở bệnh nhân UTBMTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml.....	85
Bảng 3.25. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo phân loại BCLC ở bệnh nhân UTBMTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml.....	85
Bảng 3.26. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo chỉ số ALBI ở bệnh nhân UTBMTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml. ....	86
Bảng 3.27. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP – L3 và PIVKA-II, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm AFP <20ng/ml	87
Bảng 3.28. Đặc điểm về số lần nút mạch của đối tượng nghiên cứu .....	88
Bảng 3.29. Kết quả điều trị qua các thời điểm nghiên cứu .....	89
Bảng 3.30. Các chỉ số xét nghiệm thay đổi theo thời gian điều trị .....	89
Bảng 3.31. Giá trị các marker tại các thời điểm theo dõi sau điều trị .....	90
Bảng 3.32. Phân loại giá trị BALAD tại thời điểm theo dõi sau điều trị .....	90
Bảng 3.33. Kích thước u qua các thời điểm điều trị .....	91
Bảng 3.34. Phân loại mResist sau 3 tháng và 6 tháng điều trị .....	91
Bảng 3.35. Tiên lượng đáp ứng điều trị của AFP tại thời điểm sau điều trị 3 tháng .....	92

Bảng 3.36. Giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị của marker AFP-L3 tại thời điểm sau điều trị 3 tháng.....	92
Bảng 3.37. Giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị của PIVKA II tại thời điểm 3 tháng .....	93
Bảng 3.38. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP – L3 và PIVKA II trong tiên lượng đáp ứng điều trị TACE+RF .....	95
Bảng 3.39. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại AFP-L3 .....	97
Bảng 3.40. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại PIVKA II .....	97
Bảng 3.41. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại BALAD .....	98
Bảng 3.42. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại GALAD .....	98
Bảng 3.43. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng AFP .....	99
Bảng 3.44. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng AFP-L3 .....	100
Bảng 3.45. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng marker PIVKA-II.....	100
Bảng 3.46. Thời gian sống thêm ở nhóm đáp ứng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật bản.....	101
Bảng 4.1. Các dấu ấn ung thư áp dụng trong chẩn đoán UTBMTBG .....	110
Bảng 4.2 Nồng độ AFP-L3 và PIVKA-II theo phân loại TNM và kích thước khối u .....	120
Bảng 4.3 Điều kiện không làm TACE của bệnh nhân UTBMTBG.....	129

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Các yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu .....	66
Biểu đồ 3.2. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân UTBMTBG .....	67
Biểu đồ 3.3. Giá trị LogAFP, AFP-L3, LogPIVKA-II, và điểm GALAD của nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan.....	75
Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa kích thước khối u và giá trị AFP-L3, PIVKA II và GALAD ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG.....	79
Biểu đồ 3.5. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP, AFP-L3, PIVKAI, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan .....	81
Biểu đồ 3.6. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP-L3, PIVKA II, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có AFP<20ng/ml.....	86
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật Bản.....	94
Biểu đồ 3.8. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP, AFP-L3, PIVKA II trong đánh giá đáp ứng điều trị theo Hội gan mật Nhật Bản ...	94
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm toàn thể theo thời gian .....	96



## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Hướng dẫn chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan [18] .....	5
Hình 1.2 Phân chia giai đoạn và hướng dẫn điều trị UTBMTBG theo Barcelona [14] .....	6
Hình 1.3. Sơ đồ giới thiệu hoạt động của dòng điện sóng cao tần [27] .....	12
Hình 1.4. Diện đốt phải có đường kính lớn hơn đường kính khối u 1cm [27] ...	12
Hình 1.5. Hiệu ứng Heat-sink ở khối u cạnh mạch máu lớn [27] .....	13
Hình 1.6. Các loại kim đốt sóng cao tần .....	14
Hình 1.7. Nguyên lý của can nút mạch hóa chất qua động mạch gan chủ yếu tác động vào khối ung thư gan và không làm ảnh hưởng tới vùng gan lành [89].....	16
Hình 1.8. Hình ảnh khối u trước và sau điều trị theo tiêu chuẩn mRECIST .	21
Hình 1.9. Cấu trúc chuỗi carbohydrate của AFP-L1 và AFP-L3 .....	24
Hình 1.10. Trong UTBMTBG, sự chuyển dạng từ DCP thành prothrombin bị cản trở, DCP tích lũy và tăng lên trong huyết thanh .....	25
Hình 1.11. Thay đổi của các dấu ấn ung thư sau khi điều trị.....	36
Hình 2.1. Máy MyuTas Wako i30 .....	43
Hình 2.2. Máy CHT Siemens Avanto 1.5 Tesla .....	44
Hình 2.3. Whole body X ray CT system .....	45
Hình 2.4. Máy Allura Xper FD 20 philips (mã: SN 112042 - sản xuất năm 2011 - PHILLIPS, Philips medical Systems - Hà Lan) .....	45
Hình 2.5. Hệ thống máy The New Cool – tip RFA System E series .....	46
Hình 4.1 Chẩn đoán UTBMTBG khi phối hợp các dấu ấn [96] .....	121

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (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 thống kê của Globocan năm 2018, thế giới ghi nhận 18,1 triệu trường hợp ca bệnh mới và 9,6 triệu ca tử vong do ung thư; trong đó, ung thư phổi chiếm 18,4%, ung thư vú chiếm 11,6% và ung thư gan chiếm 8,2% [1]. Trong những năm gần đây, Việt Nam là một trong số những quốc gia có tỷ lệ UTBMTBG đứng hàng đầu trên thế giới. Theo ước tính, có trên 10.000 trường hợp mắc mới mỗi năm, tỷ lệ nam giới gấp khoảng 4 lần nữ giới, và ở các tỉnh phía nam cao hơn phía bắc [2].

Tiên lượng của UTBMTBG phụ thuộc vào chức năng gan, tình trạng di căn, số lượng và kích thước khối u gan, phương pháp điều trị [3], [4], [5]. 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. Tuy nhiên khoảng >50% các trường hợp UTBMTBG ở thời điểm phát hiện là giai đoạn trung gian – Giai đoạn B, C theo Barcelona và ở Việt nam, con số này có thể lên đến trên 60%. Các nhà khoa học đang cố gắng đưa ra những hướng dẫn mới tập trung vào giai đoạn trung gian này. Việc phối hợp đa phương thức điều trị UTBMTBG Barcelona B hoặc C, đang được chú ý trong những năm gần đây trong đó có biện pháp kết hợp: Đốt sóng cao tần (RFA) kết hợp với nút mạch hóa chất khối u gan (TACE) [6], [7], [8], [9]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng TACE có thể làm tăng hiệu quả điều trị của RFA, đặc biệt là đối với UTBMTBG có kích thước khối u lớn điều này phù hợp ở điều kiện Việt Nam khi việc phát hiện khối u gan trong UTBMTBG ở giai đoạn sớm còn thấp [10], [11].

Để nghiên cứu hiệu quả của phương pháp điều trị đơn thức hay đa thức, các nhà lâm sàng cũng kết hợp cả chẩn đoán hình ảnh với việc sử dụng các dấu ấn khối u trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và sự tái phát của

UTBMTBG. AFP là dấu ấn khối u được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá kết quả và theo dõi sự tái phát sau điều trị UTBMTBG tuy nhiên AFP chỉ tăng trong khoảng 60% các trường hợp UTBMTBG và trên thực tế lâm sàng có nhiều bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nhưng nồng độ AFP trong huyết thanh lại giảm một cách rõ rệt sau điều trị. Trong khi đó, AFP-L3 và PIVKA-II là những dấu ấn khối u được phát hiện và ứng dụng sau AFP, giúp tăng khả năng chẩn đoán UTBMTBG. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khẳng định vai trò của sự kết hợp của bộ 3 các dấu ấn huyết thanh (*marker*) AFP, AFP-L3 và PIVKA-II [12] [13]. Mô hình GALAD, BALAD sử dụng 3 dấu ấn huyết thanh cùng với giới và tuổi dùng để chẩn đoán và tiên lượng UTBMTBG được phát triển bởi Hidenori Toyoda vào năm 2005. Nhiều tác giả trên thế giới đã chứng minh rằng việc sử dụng các mô hình GALAD rõ ràng tốt hơn so với sử dụng các dấu ấn sinh học riêng biệt với mục đích phát hiện khối u ở giai đoạn 0-A (giai đoạn sớm theo Barcelona). Các tác giả nhận thấy điểm GALAD dường như tỷ lệ thuận với kích thước và số lượng khối u, do đó mô hình GALAD có thể hữu ích cho việc theo dõi điều trị [165]. Tại Việt nam, bộ 3 dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và PIVKA-II mới được đưa vào sử dụng trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị UTBMTBG trong những năm gần đây. Cho đến thời điểm hiện tại chúng tôi nhận thấy rằng ở Việt Nam có rất ít công trình nghiên cứu về vai trò của bộ 3 dấu ấn khối u, đặc biệt việc sử dụng mô hình GALAD và BALAD trong việc chẩn đoán và đánh giá kết quả sau điều trị đa phương thức trong UTBMTBG nguyên phát. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này, nhằm mục tiêu:

1. *Khảo sát giá trị AFP, AFP- L3, PIVKA-II và GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát.*

2. *Đánh giá giá trị AFP, AFP- L3, PIVKA-II, GALAD và BALAD trong tiên lượng và theo dõi kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát bằng phương pháp nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần.*

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### I. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

#### 1.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

##### 1.1.1. Theo Hiệp Hội Gan mật Hoa Kỳ

Khuyến cáo của Hiệp Hội Gan Mật Hoa Kỳ 2018 (AASLD) về chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) chỉ sử dụng các thăm dò hình ảnh để chẩn đoán mà không sử dụng các dấu ấn huyết thanh [14]. Bệnh nhân (BN) thuộc nhóm nguy cơ cao được sàng lọc bằng siêu âm mỗi 6 tháng:

- Nốt <1 cm theo dõi sau 3-6 tháng.
- Nốt >1 cm, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

+ Nếu tính chất điển hình (LI-RADS 5) → chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan.

+ Nếu tính chất khối u không điển hình hoặc nghi ngờ ác tính (LI-RAD 4 hoặc LI-RADS M) → chỉ định sinh thiết gan được đặt ra.

+ Nếu tính chất có khả năng lành tính → sàng lọc mỗi 3-6 tháng.

##### 1.1.2. Theo Hiệp hội Gan Mật Châu Âu

Theo hướng dẫn của Hiệp hội Gan Mật Châu Âu năm 2016 [15]:

- BN có các yếu tố nguy cơ ung thư gan được sàng lọc bằng siêu âm mỗi 6 tháng.

- Trên nền gan xơ, tổn thương có kích thước > 2cm có tính chất điển hình trên cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ → chẩn đoán xác định UTBMTBG.

- Tổn thương kích thước từ 1-2 cm, nếu tính chất điển hình trên cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ → chẩn đoán xác định UTBMTBG.

- Tổn thương kích thước < 1 cm, khuyến cáo siêu âm sàng lọc mỗi 4 tháng.

- Nếu tính chất trên cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ không điển hình, chỉ định sinh thiết được khuyến cáo.

### ***1.1.3. Theo Hiệp Hội Gan Mật Châu Á Thái Bình Dương***

Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng về quản lý UTBMTBG năm 2017 [16]:

- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao sàng lọc bằng siêu âm mỗi 6 tháng.
  - + Nốt với tính chất điển hình trên cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ gan -> chẩn đoán xác định UTBMTBG.
  - + Nốt có tính chất không điển hình > 1 cm → chỉ định sinh thiết.
  - + Nốt có tính chất không điển hình < 1 cm → theo dõi bằng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ mỗi 3-6 tháng.
- Hướng dẫn cũng nhấn mạnh vai trò của siêu âm cản âm hoặc cộng hưởng từ với chất đối quang từ khi chụp cộng hưởng từ gan không rõ ràng.
- Giá trị ngưỡng cắt (*cut-off*) của AFP trong sàng lọc bệnh (kết hợp với siêu âm) là 200 ng/ml. Kết hợp các dấu ấn khối u khác cho độ nhạy trong chẩn đoán cao hơn.

### ***1.1.4. Theo Hiệp Hội Gan Mật Nhật Bản***

Điểm khác biệt giữa hướng dẫn của Nhật Bản (2010) so với các Hiệp Hội khác là bệnh nhân được chia theo hai nhóm: Nguy cơ rất cao và nguy cơ cao. Nhóm nguy cơ rất cao gồm các bệnh nhân xơ gan do viêm gan virus B hoặc C; các đối tượng này cần được sàng lọc bằng siêu âm và đo các dấu ấn huyết thanh mỗi 3 tháng và chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ mỗi 6-12 tháng. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nên được siêu âm và xét nghiệm dấu ấn ung thư gan mỗi 6 tháng [17].

### ***1.1.5 Ứng dụng chẩn đoán xác định UTBMTBG trong thực tiễn lâm sàng ở Việt Nam***

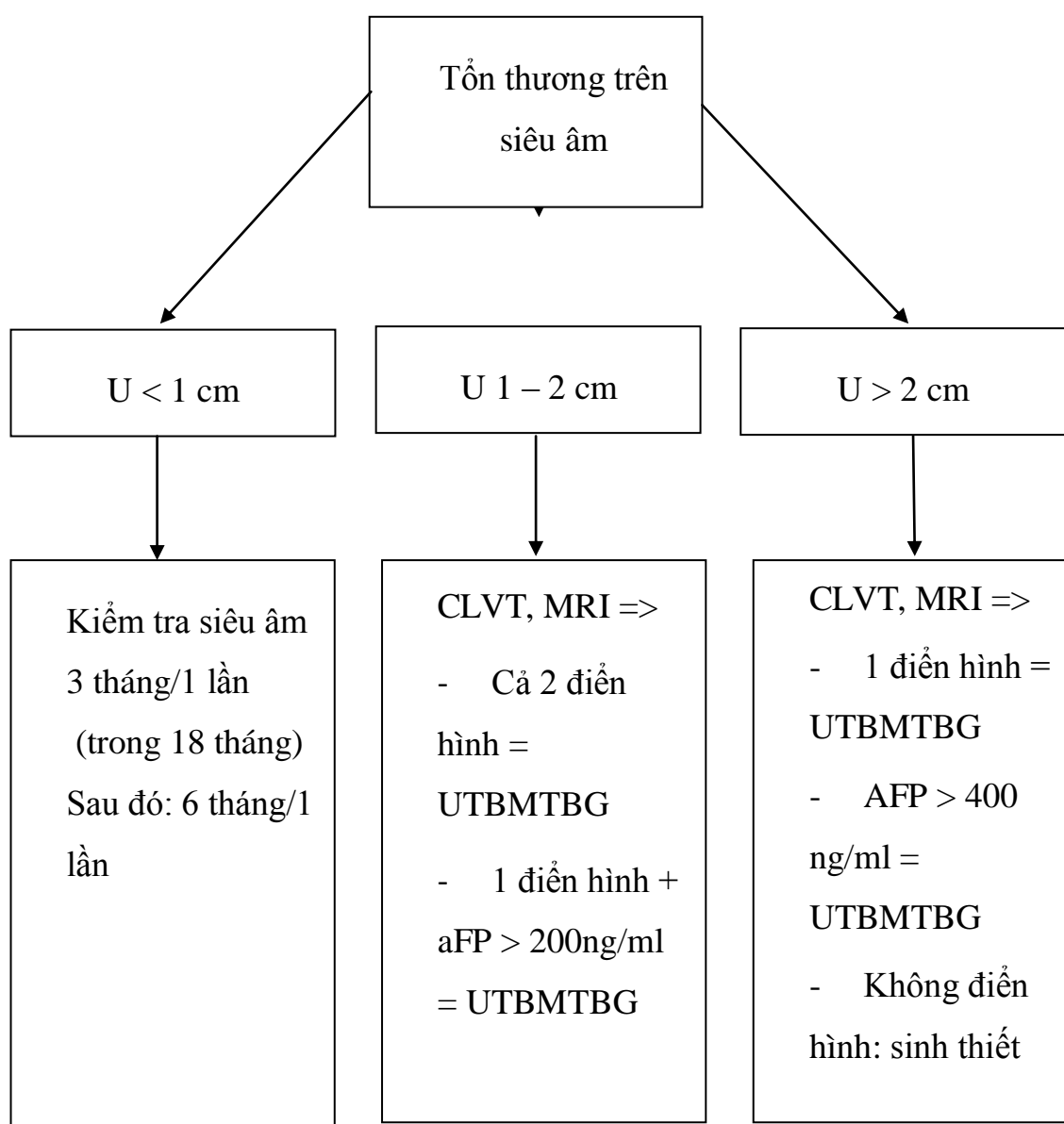
#### ***❖ Theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2012 [18]***

Chẩn đoán UTBMTBG khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

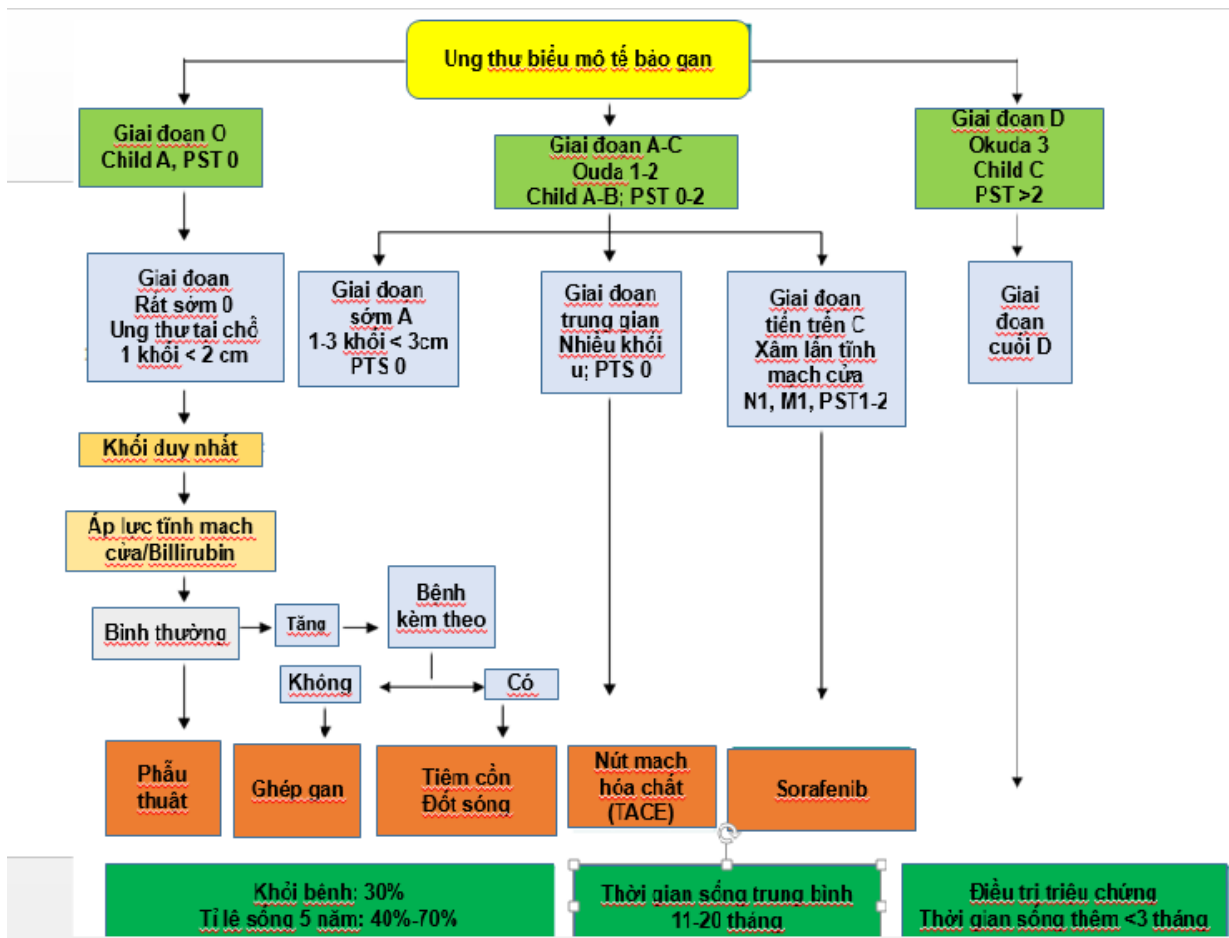
- Có bằng chứng giải phẫu bệnh là ung thư tế bào gan nguyên phát
- Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng hoặc cộng hưởng từ + AFP > 400 ng/ml

- Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng hoặc cộng hưởng từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm virus viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sỹ lâm sàng thấy cần thiết.

❖ *Hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG [18]*



*Hình 1.1 Hướng dẫn chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan [18]*



**Hình 1.2 Phân chia giai đoạn và hướng dẫn điều trị UTBMTBG theo Barcelona [14]**

## 1.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán nhóm u máu gan

U máu (*hemangioma*) là bệnh lý lành tính hay gặp nhất với tỉ lệ mắc ước tính khoảng 7% dân số, có thể gặp ở nhiều vị trí khác nhau trên cơ thể nhưng hay gặp nhất là ở gan và phân loại u máu nói chung có nhiều quan điểm khác nhau [19]. U máu, khối u lành tính hay gặp nhất của gan, đã được tác giả Frerich mô tả lần đầu tiên trong y văn vào năm 1861 [20]. U máu gan được chia thành hai loại chính là u máu thể hang (*cavernous hemangioma*) và u máu thể mao mạch (*capillary hemangioma*), trong đó hầu hết u máu gan đều là thể hang [20], [21] (trong nghiên cứu của chúng tôi có sử dụng nhóm chứng là u máu gan để đánh giá mục tiêu 1).

### ***1.2.1 Theo tiêu chuẩn chẩn đoán u máu gan trên siêu âm [22], [23]***

- Đối với u máu gan điển hình chẩn đoán khi có đủ các tiêu chuẩn sau: Khối có kích thước  $\leq 3$ cm. Cấu trúc âm (so sánh với nhu mô gan lành xung quanh): tăng âm đồng nhất. Ranh giới rõ so với nhu mô gan xung quanh. Dấu hiệu tăng âm phía sau (so sánh với nhu mô gan kế cận): thường có.

- Đối với u máu gan không điển hình khi có một trong các tính chất sau: Kích thước  $\geq 4$  cm. Ranh giới không rõ. Cấu trúc âm: giảm âm hoặc đồng âm hoặc âm không đều.

### ***1.2.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán u máu gan trên cộng hưởng từ [24]***

❖ Đối với u máu gan trên cộng hưởng từ có các đặc điểm sau:

✓ U máu thể mao mạch điển hình kích thước nhỏ  $\leq 1$  cm.

+ Không tiêm thuốc đối quang.

- Trên ảnh T1, u máu giảm tín hiệu.

- Trên ảnh T2, u máu tăng tín hiệu mạnh và có ranh giới rõ.

+ Sau tiêm thuốc đối quang.

- Thì động mạch: u ngấm thuốc đồng đều hoặc gần đều.

- Thì tĩnh mạch cửa và thì muộn: u đồng tín hiệu đến giảm tín hiệu so với nền gan lành xung quanh.

✓ U máu thể hang: Loại u này cực kì thay đổi về kích thước, ranh giới rõ và bờ có dáng thùy múi, khi kích thước vượt quá 5 cm, chúng được gọi là u máu không lồ.

+ Không tiêm thuốc đối quang.

- Trên ảnh T1W và T2W: đặc điểm u máu thể hang này giống u máu thể mao mạch bao gồm giảm tín hiệu đồng dạng trên T1W và tăng mạnh tín hiệu trên T2W.

+ Sau tiêm thuốc đối quang.

- Thì động mạch: ngấm thuốc rất mạnh dạng nốt hay ngắt đoạn ở ngoại vi.



- Thì tĩnh mạch cửa: Các nốt ngấm thuốc ngoại vi này rộng thêm theo thời gian và cường độ tín hiệu bằng hoặc mạnh hơn như trong những hồ máu.
- Thì muện: giảm tín hiệu so với nền gan lành xung quanh.

## **II. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT**

### **2.1. Phẫu thuật**

#### **2.1.1. Phẫu thuật cắt gan**

Phẫu thuật cắt gan là lựa chọn tối ưu cho các trường hợp UTBMTBG. Khuyến cáo quốc tế cho phẫu thuật điều trị ung thư biểu mô tế bào gan:

U gan giai đoạn T1, T2. Tốt nhất với  $u \leq 3\text{cm}$ ,  $\leq 3$  khối, các khối u ở cùng một phân thùy gan.

U gan  $\leq 3\text{cm}$  nhưng gần mạch máu, đường mật, tiên lượng khó RFA thì đều cân nhắc phẫu thuật.

Chưa có xơ gan hoặc child-Pugh A.

Không có cổ trướng.

Bilirubin bình thường.

Chưa có tăng áp lực tĩnh mạch cửa: Chưa giãn tĩnh mạch thực quản và dạ dày.

Tiểu cầu  $> 100 \text{ G/L}$

Không có các bệnh lý nội khoa nặng.

#### **2.1.2. Ghép gan**

UTBMTBG giai đoạn tiến triển không thể phẫu thuật là chỉ định chung cho ghép gan vào những năm của thập kỷ 90. Hiện nay, các chỉ tiêu được chấp nhận rộng rãi cho chỉ định ghép gan là xơ gan Child C có 1 khối u gan dưới 5cm hoặc có tối đa 3 khối u với kích thước mỗi khối dưới 3cm và không có xâm lấn mạch máu hoặc di căn ngoài gan (chỉ tiêu Milan). Một số trung tâm ghép gan trên thế giới áp dụng chỉ tiêu Milan mở rộng: 1 khối u đơn độc

đường kính dưới 6,5cm hoặc  $\leq 3$  khối u với đường kính khối lớn nhất  $\leq 4,5$ cm và đường kính khối u tổng cộng  $\leq 8$ cm (chỉ tiêu UCSF - University of California San Francisco criteria). Với chỉ tiêu chọn lựa như vậy, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đạt 60-75%.

## 2.2. Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ

Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ bao gồm: tiêm cồn tuyệt đối, đốt sóng cao tần (RFA), nhiệt vi sóng (Microwave).

### - Chỉ định:

+ 1 u, không quá 5cm. Không quá 3 u, mỗi u không quá 3cm. Cân nhắc khi u > 5cm. Khối u dễ tiếp cận.

+ Điểm toàn trạng (PS) = 0-2. Child Pugh A, B.

+ Không có di căn xa

- Chống chỉ định: Nhiều dịch ổ bụng; Rối loạn đông máu nặng. Các tổn thương > 5cm hoặc thâm nhiễm. UTBMTBG đã xâm lấn thân chung tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan. Các khối u ở bề mặt gan cũng khó thực hiện kỹ thuật do nguy cơ rò rỉ khối u vào ổ bụng và nguy cơ di căn theo vết kim.

### 2.2.1. Tiêm cồn tuyệt đối vào khối u qua da

Nguyên lý: Cồn tuyệt đối (Ethanol 95%) gây mất nước cấp làm nguyên sinh chất tế bào bị đông vón dẫn đến xơ hóa và cồn xâm nhập vào mạch máu gây hoại tử tế bào nội mạc, gây ngưng kết tiểu cầu tạo hiện tượng tắc mạch quanh u gây thiếu máu tổ chức u. Thể tích cồn tiêm vào khối u tính theo công thức:

$$V \text{ (ml)} = \frac{4}{3} * 3,14 * (r + 0,5)^3$$

*(V là thể tích cồn tiêm vào, r là bán kính khối u tính theo cm và thêm 0,5cm để đảm bảo rìa ngoài vi khối u có thể hoại tử hoàn toàn)*

Một số nghiên cứu về mô bệnh học cho thấy ở 70% trường hợp UTBMTBG kích thước u nhỏ hơn 3 cm có hoại tử khối hoàn toàn. Với khối u nhỏ hơn 2 cm, tỷ lệ hoại tử khối gần 100% [25].

### 2.2.2. Đốt nhiệt sóng cao tần (*Radio Frequency Ablation - RFA*)

Đốt nhiệt sóng cao tần được tác giả Rossi và McGahan áp dụng từ những năm 1990 và đã được chứng minh là phương pháp gây hoại tử tổ chức u mà không ảnh hưởng đến vùng nhu mô gan lành. Đốt sóng cao tần thích hợp nhất với các khối u gan có kích thước nhỏ trên nền gan xơ, có thể áp dụng cho đa số các trường hợp u gan giai đoạn sớm giống như phẫu thuật, mà hiệu quả của nó đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu mang lại thời gian sống thêm cho bệnh nhân tương đương với phẫu thuật mà mức độ an toàn cao, và ít nguy cơ tai biến [26]. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự đáp ứng hoàn toàn của khối u sau RFA đạt tới 97% và tỷ lệ sống sau 5 năm lên tới 68% [26], [27]. Ngoài ra có thể kết hợp đốt sóng cao tần với các phương pháp khác như nút mạch, giúp điều trị hạ bậc để người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn ghép gan.

#### ❖ *Chỉ định, chống chỉ định*

##### - Chỉ định

- +  $U \leq 5\text{cm}$  hoặc có không quá 3 khối u, mỗi u  $\leq 3\text{cm}$ .
- + Phương pháp “câu nôi” trước khi ghép gan.
- + Thay thế phẫu thuật ở những bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật, ghép gan nhưng không phẫu thuật, ghép gan, với kích thước u  $\leq 5\text{cm}$  hoặc có không quá 3 khối u, mỗi u  $\leq 3\text{cm}$ .
- + UTBMTBG tái phát hoặc không thể phẫu thuật.
- + Phối hợp với phẫu thuật cắt gan ở bệnh nhân có nhiều khối hoặc các khối ở hai thùy gan khác nhau.
- + Điều trị giảm nhẹ để kiểm soát tiến triển tại gan.

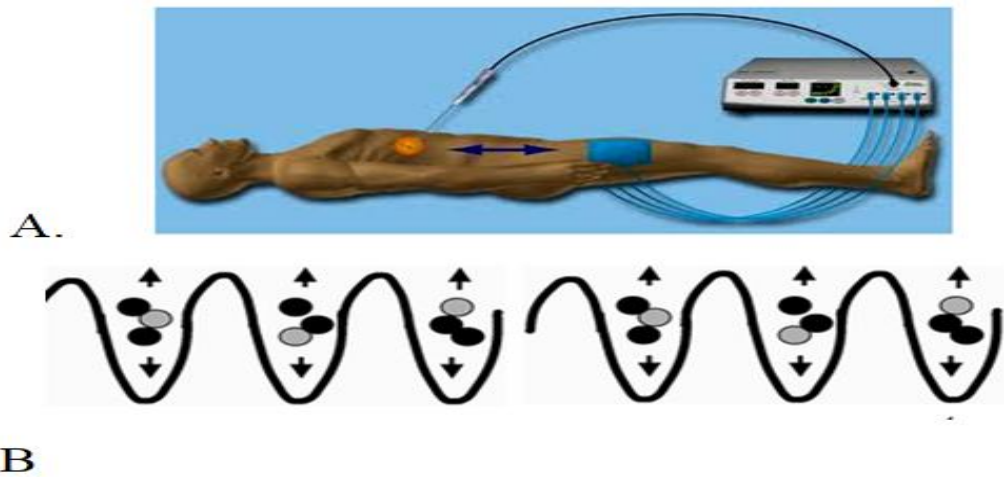
##### - Chống chỉ định:

- + Chống chỉ định tuyệt đối: Di căn ngoài gan, thời gian sống thêm ước tính dưới 6 tháng, thay đổi trạng thái về tinh thần, đang nhiễm trùng, khối u xâm lấn đường mật chính.

+ Chống chỉ định tương đối: Khối >5cm ở người bệnh xơ gan nặng, có trên 4 tổn thương, bệnh lý nội khoa nặng (tim mạch, hô hấp), rối loạn đông máu nặng.

#### ❖ Nguyên lý

Sóng cao tần phá hủy u và tổ chức xung quanh bằng nhiệt. Khi nhiệt độ lên trên 43°C tế bào chết sau 30 giây, nhiệt độ lên 55°C tế bào chết sau 1 giây, nhiệt độ 60°C tế bào chết ngay lập tức. Ở nhiệt độ 100°C nước trong và ngoài tế bào bắt đầu sôi. Khi nhiệt độ lên trên 200°C, các phân tử hydrocarbon bị bẻ gãy khiến carbon bị giữ lại ở tổ chức. Dòng điện xoay chiều được sử dụng có tần số 200 kHz đến 20 MHz. Một mạch điện khép kín được tạo bởi nguồn phát, kim điện cực, người bệnh và điện cực phân tán (grounding pads). Điện trở giữa đầu kim và mô trong cơ thể có sự cách biệt rất lớn nên khi dòng điện xoay chiều đi qua, các ion liên tục va đập và bắn ra khỏi đầu kim với tốc độ cao và di chuyển trong mô xung quanh dẫn tới lực ma sát làm nóng tổ chức. Nhiệt sinh ra được dẫn truyền vào các tổ chức xung quanh đến khi cân bằng nhiệt. Năng lượng càng cao, thể tích tổ chức hoại tử càng lớn. Tuy nhiên khi sử dụng dòng điện cường độ cao sẽ làm khô tổ chức quanh đầu kim nhanh chóng dẫn đến thu nhỏ thể tích mô bị đốt. Các tổ chức quanh đầu kim khi bị cháy và khô lại tạo ra CO<sub>2</sub> sẽ đóng vai trò như lớp cách điện làm giảm bề mặt điện cực tiếp xúc dẫn đến phải tăng cường độ dòng điện. Do vậy nếu muốn thể tích đốt rộng cần điều chỉnh cường độ phù hợp để đạt được nhiệt năng tối ưu và không gây đốt cháy quá mức.

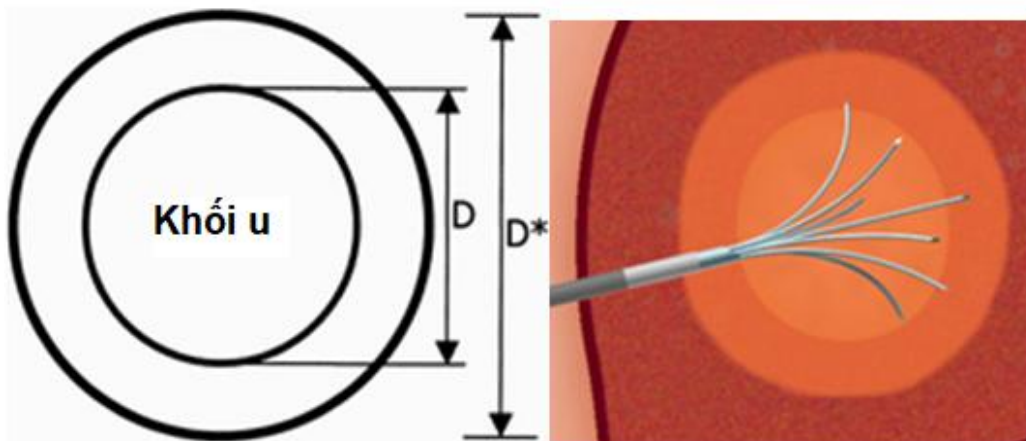


**Hình 1. 3. Sơ đồ giới thiệu hoạt động của dòng điện sóng cao tần [28]**

A. Mạch điện khép kín được tạo bởi nguồn phát, kim điện cực, người bệnh và điện cực phân tán.

B. Khi dòng điện xoay chiều đi qua, các ion dao động làm nóng tổ chức.

Mục tiêu khi tiến hành kỹ thuật này là phá hủy được tổ chức ung thư nhưng không gây tổn thương nhiều các tổ chức lân cận. Để đạt được vùng rìa khối u an toàn và ngăn ngừa vi di căn, cần đốt rộng hơn rìa khối 0,5-1 cm. Nhiệt độ lý tưởng để phá hủy tổ chức ung thư dao động từ 50-100°C.

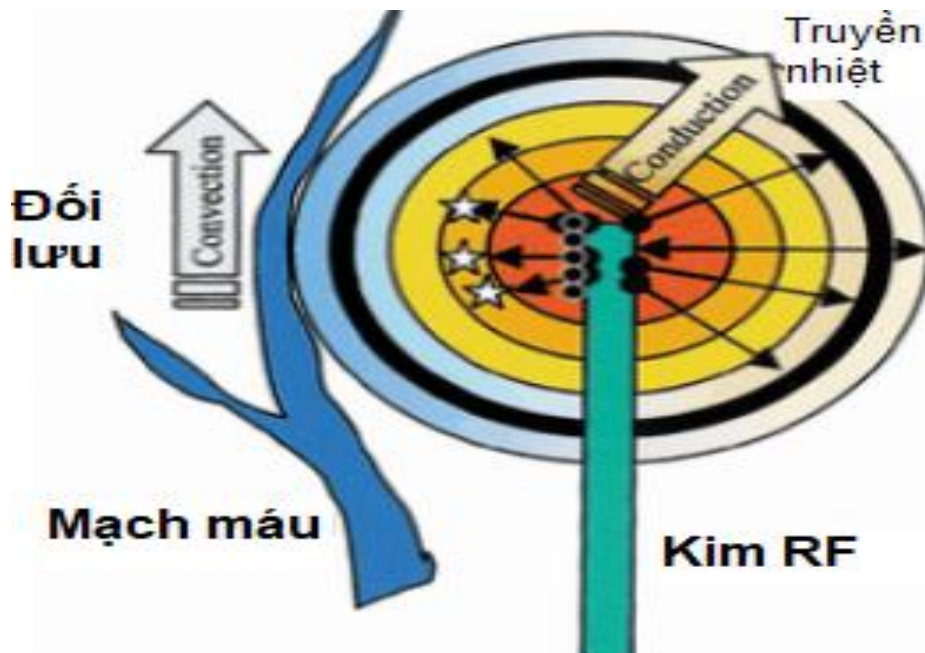


**Hình 1. 4. Diện đốt phải có đường kính lớn hơn đường kính khối u 1cm [28]**

#### ❖ Các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị

Khi nhiệt độ lên quá 100°C, quá trình than hóa xảy ra làm tăng kháng

trở đột ngột. Kháng trở cao quanh đầu đốt khiến phải tăng cường độ dòng điện và các bọt khí xuất hiện ở đầu kim sẽ ảnh hưởng tới dẫn truyền của dòng điện và khiến nhiệt khó lan tỏa trong khối u. Sự dẫn truyền nhiệt: Càng xa đầu điện cực, nhiệt năng càng giảm. Trong thực hành lâm sàng, một đầu đốt đơn cực có thể tạo được vùng hoại tử có đường kính 1 cm. Hiệu ứng tản nhiệt (*Heat-sink effect*): Khi u nằm gần mạch máu lớn, hiệu ứng tản nhiệt xảy ra khiến vùng hoại tử nhỏ lại với hình dạng bất thường. Đối với các mạch máu nhỏ, hiện tượng tản nhiệt cũng xảy ra nhưng ít hơn, thành mạch máu nóng dần lên và xảy ra sự nút tắc các mạch máu nhỏ này.



**Hình 1. 5. Hiệu ứng Heat-sink ở khối u cạnh mạch máu lớn [28]**

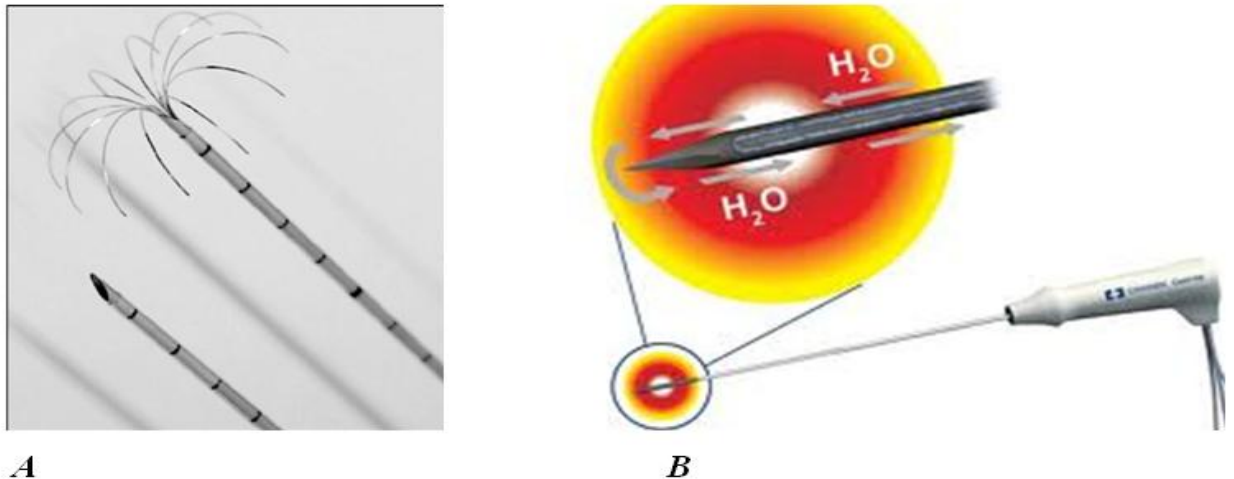
Cấu trúc khối u: bản chất và tính đồng nhất của khối u cũng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

❖ **Cải tiến kĩ thuật:**

Để khắc phục nhược điểm của kim đốt ban đầu (kim đơn cực) chỉ thích hợp với u nhỏ dưới 2 cm, ngày nay có nhiều cải tiến hơn về mặt kĩ thuật gồm:

- Kim đa cực nhiều đầu đốt, khi kim xòe ra các nhánh bao trọn khối u, tạo diện tích hoại tử đồng đều và rộng hơn dùng kim đơn cực.

- Kim Cool-tip có kênh làm mát bên trong: một nhược điểm khi sử dụng đốt nhiệt sóng cao tần là khi nhiệt độ cao sẽ có hiện tượng than hóa làm tăng điện trở và không thể tăng cường độ cao hơn. Để khắc phục nhược điểm này, các đầu đốt có kênh làm mát bên trong giúp đạt được diện tích hoại tử lớn hơn.



**Hình 1. 6. Các loại kim đốt sóng cao tần**

*A. Kim LeVeen đa cực nhiều đầu đốt*

*B. Kim Cool-tip có kênh làm mát bên trong*

Bơm dung dịch  $NaCl$  vào khối u trong khi đốt nhiệt: dung dịch  $NaCl$  được dẫn qua đầu kim điện cực bằng hệ thống bơm tự động và rãnh dọc thân kim. Dung dịch  $NaCl$  sẽ làm thay đổi tính dẫn điện của mô theo hướng đồng nhất hóa, cho phép làm tăng nhiệt lượng tạo ra. Một tác dụng nữa là dịch này làm mát mô xung quanh đầu điện cực hạn chế hiện tượng carbon hóa và bay hơi. Nhờ đó, bơm  $NaCl$  trước và trong khi đốt nhiệt đã làm tăng kích thước vùng hoại tử giúp loại bỏ khối u hiệu quả hơn.

#### ❖ **Biến chứng**

Tỷ lệ tai biến nói chung dao động từ 2,2 đến 10,6%, và tỷ lệ tử vong từ 0,3 đến 1,4% [29], [30]. Chia thành 3 nhóm:

- Tai biến ngay sau thủ thuật (6-24 giờ) gồm chảy máu ổ bụng, nhồi máu gan, tràn dịch màng phổi cần dẫn lưu, tràn máu màng phổi, viêm phúc mạc.

- Tai biến sau thủ thuật (trong vòng 30 ngày): áp xe gan, rò đường mật, thủng tạng rỗng.
- Tai biến muộn gồm di căn theo vết kim, di căn ổ bụng.
- Các biến chứng thường xảy ra khi khối u ở vị trí sát cơ quan hay tạng lân cận.

Tác giả Livraghi và cộng sự nghiên cứu đốt sóng cao tần 1776 trường hợp có 2 tử vong (0,11%), 27 biến chứng lớn (1,52%), biến chứng lớn gồm chảy máu ổ bụng, áp xe gan, thủng ống tiêu hóa, di căn theo đường chọc kim, biloma, nhồi máu gan, bỏng da, chảy máu màng phổi [31]. Tỷ lệ biến chứng di căn theo đường chọc được báo cáo chiếm 0,6% trường hợp [32].

### **2.2.3. Phá huỷ u gan bằng nhiệt vi sóng (Microwave thermal ablation -MWA)**

Nguyên lý vi sóng tạo nhiệt ở tổ chức: sự dịch chuyển các electron và ion tự do theo các trường điện từ; phân cực các nguyên tử và phân tử; phân cực các thành phần lưỡng cực -giúp tạo ra năng lượng động

Nghiên cứu ở Trung Quốc trên 288 người bệnh (477 khối u): Tỷ lệ sống sau 1,3 và 5 năm lần lượt là 93%, 72% và 51%. Kích thước trung bình của khối u dưới 4cm. Tỷ lệ tái phát tại chỗ là 8%, tỷ lệ xuất hiện nốt mới ở cùng phân thùy là 9%, nốt mới ở phân thùy khác là 12% và di căn ngoài gan là 6%. Tổng tỷ lệ tái phát và di căn là 35% [33].

### **2.3. Các phương pháp cắt nguồn máu nuôi khối u**

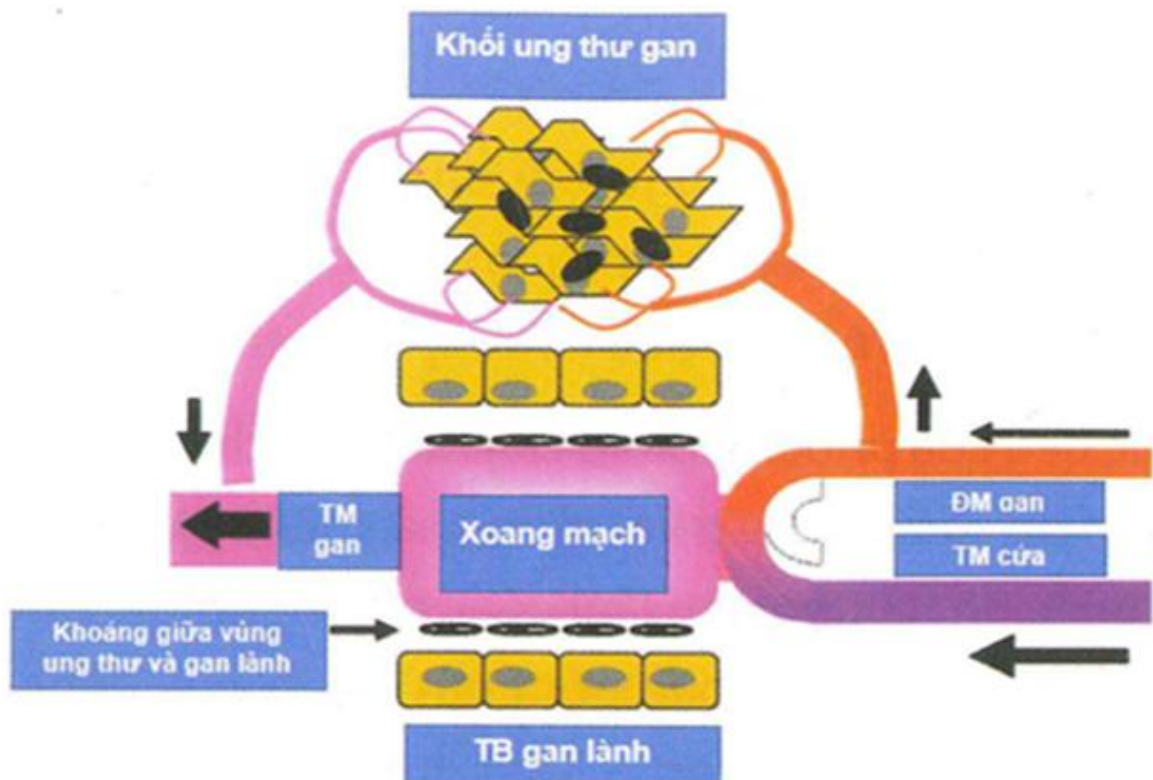
- Chỉ định: Khối u không cắt được hoặc nhiều u 2 thùy. Có thể có huyết khối tĩnh mạch cửa nhánh nhỏ. Điểm toàn trạng (PS) = 0-2. Child Pugh A, B. Không có di căn xa.

- Chống chỉ định: Suy gan/chức năng gan không đảm bảo, hội chứng não gan; Thể tích vùng gan lành còn lại sau nút hóa mạch không đủ; đã có di căn ngoài gan; huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc khối u có shunt động - tĩnh mạch lớn; Người bệnh có bệnh lý phổi hợp nặng, chức năng thận kém hoặc có chống chỉ định với chụp mạch.



### 2.3.1. Nút mạch hoá chất (TACE)

TAE (transarterial embolization) với mục đích là cắt nguồn cấp máu từ động mạch tới khối u. Hiện nay, TAE thường được kết hợp với bơm hóa chất động mạch tạo thành kỹ thuật nút hóa chất động mạch TACE (transcatheter arterial chemoembolization), hay được chất phóng xạ diệt ung thư. TACE đã được cải tiến cả về kỹ thuật (siêu chọn lọc), vật liệu nút mạch (DC- Bead) đem lại hiệu quả cao trong điều trị UTBMTBG và được áp dụng phổ biến, rộng rãi trên nhiều quốc gia, được coi như là một trong những lựa chọn đầu tay đối với những khối ung thư biểu mô tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật [34].



**Hình 1. 7. Nguyên lý của can nút mạch hóa chất qua động mạch gan chủ yếu tác động vào khối ung thư gan và không làm ảnh hưởng tới vùng gan lành [34]**

#### ❖ Chỉ định, chống chỉ định

##### - Chỉ định

- + Khối u không cắt được hoặc nhiều u 2 thùy
- + Có thể có huyết khối tĩnh mạch cửa nhánh nhỏ
- + Điểm toàn trạng (PS) = 0-2

- + Child Pugh A,B

- + Không có di căn xa

- **Chống chỉ định**

- + Suy gan/chức năng gan không đảm bảo, hội chứng não gan

- + Thể tích vùng gan lành còn lại sau nút hóa mạch không đủ

- + Ung thư gan đã có di căn ngoài gan

- + Huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc khối u có shunt động - tĩnh mạch lớn

- + Người bệnh có bệnh lý phổi hợp nặng, chức năng thận kém hoặc có chống chỉ định với chụp mạch

- + Phụ nữ có thai

Về biến chứng và tác dụng không mong muốn, sau khi gây tắc động mạch gan cấp máu cho khối u, có hơn 50% người bệnh có hội chứng sau nút mạch bao gồm: Sốt; Đau vùng hạ sườn phải; Buồn nôn, nôn. Các triệu chứng này có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày, thường sẽ hết sau 48 giờ và đáp ứng với các phương pháp điều trị triệu chứng thông thường. Các hóa chất gây độc cho tế bào ung thư và các chất nút mạch có thể gây viêm túi mật cấp, hoại tử đường mật, viêm tụy cấp, loét dạ dày nếu trong quá trình tiến hành kỹ thuật, thuốc đi vào các động mạch cấp máu cho những cơ quan này. Suy gan có thể gặp trong những trường hợp chức năng gan trước khi tiến.

Năm 2002, tác giả Llovet đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng ghi nhận TACE mang lại hiệu quả có ý nghĩa đối với tỷ lệ sống còn của người bệnh. Tỷ lệ sống sau 1 và 2 năm ở nhóm điều trị TACE là 82% và 63% so với 63% và 27% ở nhóm chứng chỉ điều trị hỗ trợ [35]. Một phân tích gộp gồm 5 thử nghiệm lâm sàng công bố cùng năm cũng kết luận, TACE làm giảm tỷ lệ tử vong sau 2 năm ở những người bệnh UTBMTBG không phẫu thuật, với tỷ suất chênh  $OR = 0,54$ ,  $CI\ 95\% (0,33 - 0,99)$ ,  $p < 0,05$ . Nghiên cứu tiếp theo của tác giả Lo và cộng sự cũng cho thấy ích lợi trên tỷ lệ sống còn của người bệnh UTBMTBG không thể phẫu thuật khi điều trị nút mạch hóa chất bằng lipiodol-cisplatin. Tỷ lệ sống sau 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 57%, 31% và 26% so với tỷ lệ ở nhóm chứng lần lượt là 32%, 11% và 3% [35].

TACE cũng được sử dụng để làm chậm tiến trình của UTBMTBG khi người bệnh đợi ghép gan để làm giảm tỷ lệ người bệnh bị loại khỏi danh sách chờ ghép. Một nghiên cứu tiền cứu, ghi nhận tỷ lệ sống sau 1 năm, 2 năm và 5 năm ở những người bệnh được TACE sau đó ghép gan lần lượt là 98%, 98% và 93%. Kết quả này gợi ý việc TACE trước ghép gan có thể cải thiện tỷ lệ sống. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu hơn xa hơn để chứng minh hiệu quả của TACE trong việc làm cầu nối khi người bệnh đợi ghép gan.

Năm 2010, Hiệp Hội Gan Mật Nhật Bản đã đưa ra tiêu chuẩn đánh giá TACE thất bại/kháng trị bao gồm:

- Tổn thương trong gan: Có hơn hai khối không hoại tử hoàn toàn (động lipiodol <50%) trên phim chụp CLVT sau điều trị TACE 4 tuần hoặc có tổn thương mới trên phim chụp CLVT sau điều trị TACE 4 tuần.
- Có xâm lấn mạch máu.
- Có di căn ngoài gan.
- Đau ấn ung thư: tiếp tục tăng ngay sau khi TACE. Đối với những trường hợp này, điều trị đích là biện pháp lựa chọn phù hợp [16].

### **2.3.2. Nút mạch sử dụng hạt vi cầu chuyển tải hóa chất (DcBead-TACE)**

DcBead-TACE áp dụng với UTBMTBG không còn chỉ định phẫu thuật cắt gan hoặc ghép gan. Kích thước DcBead được lựa chọn để phù hợp với các động mạch cấp máu nuôi u, hạt có đường kính 100 - 300  $\mu\text{m}$  -nút siêu chọn lọc, 300 - 500  $\mu\text{m}$  -nút thùy. Một số hạt vi cầu vận chuyển hóa chất đang dùng hiện nay, DcBead<sup>TM</sup> (Blopatibles UK, surrey UK), hạt Hepasphere<sup>TM</sup> (Merit medical systems, Inc) có thể chuyển tải hóa chất chống ung thư như Doxorubicin, ininotencan [28].

Dhanasekaran và cộng sự đã thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên - có đối chứng trên 212 người bệnh UTBMTBG chứng minh được DcBead TACE dung nạp tốt hơn so với TACE sử dụng Lipiodol và DcBead TACE hiệu quả hơn ở những người bệnh giai đoạn muộn hơn (Child Pugh B, ECOG 1, có khối ở cả 2 thùy và bệnh tái phát) [36], [37]. 8 nghiên cứu về DcBead TACE trên 353 người bệnh UTBMTBG ghi nhận đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần sau 6 tháng dao động từ 44 - 80,6% Theo dõi dọc ở một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ sống sau 2 năm dao động từ 55 - 91,1% [38].

### **2.3.3. Phương pháp điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium - 90 (xạ trị trong chọn lọc - SIRT: Selective Internal Radiation Therapy)**

SIRT áp dụng với: Ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát không còn khả năng phẫu thuật: PS 0-2 hoặc Karnofsky  $\geq 70$ ; Bilirubin toàn phần  $< 2,0\text{mg/dL}$ ; Albumin huyết tương  $> 3,0\text{g/dL}$ . Shunt lưu thông hoạt tính phóng xạ lên phổi  $< 20\%$  trên xạ hình Tc-99m – MAA (Macroaggregated albumin). Điều trị UTBMTBG với SIRT Y-90 có độ dung nạp tốt và an toàn. Hội chứng sau tắc mạch (sốt, đau vùng gan, mệt mỏi, chán ăn, nôn, buồn nôn, tăng men gan) có thể gặp nhưng thường ít và nhẹ nhàng hơn so với TACE. Tuy nhiên cũng có thể gặp một số biến chứng nặng sau: Viêm gan mật và suy gan; viêm phổi do tia xạ; hay các biến chứng dạ dày- ruột.

## **2.4. Các phương pháp điều trị toàn thân đối với UTBMTBG**

### **2.4.1. Hóa trị**

Hóa trị toàn thân: Bệnh tiến triển, giai đoạn muộn (N1, M1) không có chỉ định phẫu thuật, huyết khối tĩnh mạch cửa. Một số phác đồ áp dụng:

- **PIAF:** Doxorubicine: Cisplatin: FU: Interferon  $\alpha$ -2a;
- **Gemox:** Gemcitabin Oxaliplatin Chu kỳ 2 tuần).
- **Các phác đồ đơn chất:** Doxorubicine, Cisplatin:  $80\text{mg/m}^2$ , truyền tĩnh mạch hàng tuần; Capecitabin:  $1000\text{mg/m}^2$ , uống ngày 2 lần, từ ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày.

### **2.4.2. Điều trị đích**

Áp dụng: Bệnh tiến triển, giai đoạn muộn (N1, M1) không có chỉ định phẫu thuật, huyết khối tĩnh mạch cửa. Các thuốc được sử dụng nhiều như Sorafenib (Nexavar): Bevacizumable.

### **2.4.3. Chăm sóc giảm nhẹ và điều trị bệnh kèm theo**

Với những người bệnh ung thư gan giai đoạn cuối, chăm sóc giảm nhẹ là biện pháp điều trị hỗ trợ duy nhất, bao gồm cả điều trị các triệu chứng của ung thư gan và các triệu chứng của xơ gan như cổ chướng, xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, phù ngoại vi, bệnh não gan. Điều trị viêm gan virus B, virus C.

### III. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG SỬ DỤNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

#### 3.1. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm thường được sử dụng để sàng lọc UTBMTBG nhưng không được khuyến cáo cho việc theo dõi bệnh nhân với UTBMTBG được điều trị [39]: Siêu âm hai chiều khó xác định được hình dạng và thể tích vùng hoại tử sau can thiệp phá hủy khối u, vì vậy ít có giá trị trong đánh giá đáp ứng điều trị và ít được dùng để phát hiện u tái phát tại chỗ.

- Siêu âm tăng cường tương phản (*Contrast-Enhanced Ultrasound*) đã được nghiên cứu để mô tả khối lượng gan rắn như UTBMTBG [40], [41], đánh giá đáp ứng với liệu pháp phá hủy tại chỗ bao gồm TACE [42], RFA [43], tiêm cồn tuyệt đối qua da, và các kỹ thuật kết hợp. Trên CEUS, các nốt không có tăng tương phản ở pha động mạch tương ứng với hoại tử hoàn toàn trên CLVT và các nốt tăng tương phản ở pha động mạch được coi là khối u có thể tồn tại [42]. Một số nghiên cứu đã báo cáo CEUS nhạy cảm hơn CLVT, tăng cường tương phản để phát hiện một lượng nhỏ khối u tồn tại sau TACE [42].

- Siêu âm Doppler màu: Trên siêu âm Doppler màu, khối u được điều trị thành công sẽ không còn tín hiệu mạch máu. Tuy vậy, siêu âm Doppler màu và siêu âm Doppler năng lượng không phải là phương pháp tối ưu, do khả năng phát hiện các vi mạch ở mô ung thư còn tồn tại.

- CLVT giữ vai trò quan trọng trong thăm dò hình ảnh gan, cũng như trong UTBMTBG cho cả đặc tính khối u ban đầu và theo dõi sau điều trị để đánh giá đáp ứng. Việc quét lưỡng pha trong thì tĩnh mạch và động mạch gan thường được sử dụng để phát hiện UTBMTBG.

Những thay đổi về hình ảnh khối u sau điều trị trên phim chụp CLVT/CHT giúp đánh giá vùng hoại tử không ngấm thuốc và tổ chức ung thư sót lại ngấm thuốc. Vùng hoại tử sau đốt không ngấm thuốc cần phải rộng

hơn khối u ban đầu từ 0,5-1 cm. Sau đó dần dần theo thời gian, thường khá chậm, diện tích vùng hoại tử sau đốt sóng sẽ nhỏ dần lại. Chính vì vậy, tiêu chuẩn về kích thước như trong hướng dẫn của WHO về RECIST không thể áp dụng để đánh giá đáp ứng điều trị sau đốt sóng cao tần. Theo dõi liên tục sự biến đổi của vùng hoại tử sau đốt trên các hình ảnh chụp CLVT hoặc CHT là phương pháp có giá trị nhất trong đánh giá hiệu quả điều trị của RFA [44].

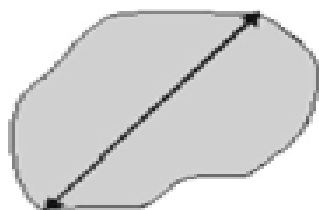
CLVT/CHT có tiêm thuốc giúp đánh giá tái phát tại chỗ, có thể do điều trị chưa hết hoặc xuất hiện khối mới ngay tại vị trí cũ. Tiến bộ gần đây nhất trong chụp CLVT đối với các bệnh lý gan mật là chụp thể tích tưới máu (*volume perfusion imaging*). Kỹ thuật chụp này cung cấp các dữ liệu định lượng về các thông số tưới máu, giúp phân biệt đặc điểm tưới máu của khối u, vì vậy rất hữu ích cho đánh giá đáp ứng điều trị cũng như phân độ khối u.

Hiện nay, theo khuyến cáo của Hiệp hội gan mật Châu Âu sẽ căn cứ vào vùng mô u còn ngấm thuốc để đánh giá là còn mô u và vùng không ngấm thuốc phản ánh sự hoại tử của mô - tiêu chuẩn mRECIST [6], [45]. Theo đó, cụ thể sẽ có 4 mức độ đáp ứng với điều trị khi đánh giá tổn thương đích như sau:

**Khối u ban đầu**

**Khối u trong quá trình theo dõi**

**(Vùng hoại tử có màu đen)**



*Đường kính = 4,5cm*

*Đường kính = 3,8 cm*

*Phần trăm hoại tử = 60%*

*Đường kính phần còn lại =  $3,8\text{cm} \cdot (100-60)/100 = 1,5\text{cm}$*

*Phần trăm giảm đi:  $(4,5 - 1,5)/4,5 \cdot 100 = 67\%$*

**Hình 1.8. Hình ảnh khối u trước và sau điều trị theo tiêu chuẩn mRECIST**

Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

+ Đáp ứng một phần (partial response - PR): giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch).

+ Bệnh giai đoạn ổn định (stable disease - SD): giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiến triển.

+ Bệnh tiến triển (progressive disease - PD): tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc).

Với các tổn thương khác không phải tổn thương đích, chia làm 3 mức độ:

+ Đáp ứng hoàn toàn (CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

+ Đáp ứng không hoàn toàn hoặc ổn định (Incomplete response- PR, stable disease - SD): vẫn tồn tại ngấm thuốc thì động mạch trong 1 hoặc nhiều hơn các tổn thương không phải tổn thương đích.

+ Bệnh tiến triển (PD): xuất hiện 1 hoặc nhiều tổn thương mới và/hoặc các tổn thương không phải tổn thương đích tiếp tục tiến triển.

- Cũng theo tiêu chuẩn mRECIST, những trường hợp như sau cần làm theo hướng dẫn: Khi có dịch màng phổi hoặc dịch ổ bụng; Hạch ở vùng rốn gan; Huyết khối tĩnh mạch cửa; Xuất hiện khối mới:

- CHT: Sử dụng hệ thống CHT 1,5 hoặc 3-T để kiểm tra CHT thường quy của gan (thời gian thu nhận hình ảnh toàn bộ gan <30 phút). Các thương tổn được điều trị bằng RFA hoặc TACE thường trải qua hoại tử xuất huyết, có thể xuất hiện tăng tín hiệu trên pha T1.

### **3.2. Các dấu ấn khối u**

Các dấu ấn khối u trong UTBMTBG được sử dụng với mục đích giúp cho chẩn đoán sớm, tiên lượng thời gian sống thêm và theo dõi điều trị. Người ta chia các dấu ấn khối u qua nhiều giai đoạn nghiên cứu trước khi được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng (Phase 1: nghiên cứu tiền

lâm sàng; Phase 2: thử nghiệm lâm sàng và xác định điểm *cut-off*; Phase 3: nghiên cứu hồi cứu và theo dõi dọc; Phase 4: nghiên cứu tiền cứu; Phase 5: nghiên cứu bệnh chứng). Cho đến thời điểm hiện tại chỉ có AFP là dấu ấn duy nhất đã được nghiên cứu đến pha 5.

### **3.2.1. Alpha –fetoprotein (AFP)**

AFP là một glycoprotein lớn có trong huyết thanh, gồm 591 gốc acid amin. Trong điều kiện sinh lý, AFP là một glycoprotein đặc hiệu cho thai, có khối lượng phân tử 70 kDa. Nó được tổng hợp chủ yếu bởi gan của bào thai, bởi các tế bào của túi noãn hoàng và bởi ống tiêu hóa của thai trong 3 tháng đầu thai kỳ, AFP có thời gian bán hủy là 5-7 ngày. Mức độ AFP huyết thanh giảm nhanh sau khi sinh và khi trưởng thành chỉ còn < 10 ng/ml. Khoảng giới hạn bình thường của AFP là dưới 20 ng/ml.

Giá trị của AFP trong UTBMTBG có thể từ khoảng giá trị bình thường đến trên 100.000 ng/ml [46]. Có khoảng 30% các bệnh nhân UTBMTBG có AFP nằm trong giới hạn bình thường tại thời điểm chẩn đoán, thậm chí là khi UTBMTBG đã tiến triển. Khi nồng độ AFP > 400 – 500 ng/ml, có thể nghĩ đến chẩn đoán UTBMTBG. Với giá trị này, độ đặc hiệu lên đến hơn 90% nhưng độ nhạy thường thấp khoảng 50% [47]. Hiện tại chưa có hướng dẫn điều trị nào cho các bệnh nhân có AFP từ 20 ng/ml đến 400 ng/ml và không thấy khối u trên chẩn đoán hình ảnh tuy nhiên theo các khuyến cáo của các Hiệp hội trên thế giới các bệnh nhân này cần phải được tầm soát định kì.

Nồng độ AFP không có sự tương quan với các đặc điểm lâm sàng của UTBMTBG, hay kích thước khối u. AFP có thể tăng trong UTBMTBG, ung thư biểu mô bào thai, ung thư dạ dày hoặc ung thư phổi, nhưng cũng có thể tăng trong viêm gan mạn hoặc xơ gan [48]. Chính các bệnh lý này làm giảm đi độ đặc hiệu của AFP đối với UTBMTBG.

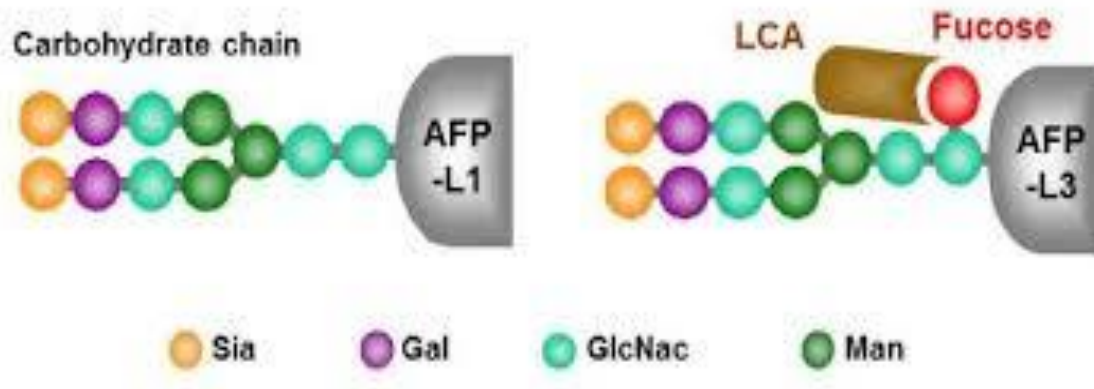


### 3.2.2. AFP – L3

AFP có 3 dạng khác nhau, tùy thuộc vào khả năng gắn chuỗi carbohydrate, là AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3. AFP-L1: (phân tử không có mặt của nhóm Fucose cũng như N – Acetyl Glucosamine- không có ái lực với Lectin). Loại này có trong viêm gan mạn, xơ gan và là thành phần chính của AFP toàn phần trong những bệnh gan lành tính.

AFP-L2: (có thêm nhóm N – Acetyl Glucosamine và nhóm này quyết định ái lực trung gian của AFP với Lectin, có nguồn gốc chủ yếu từ các khối u túi noãn hoàng (*yolk sac tumors*)).

AFP-L3: ngoài cấu trúc chung, còn có mặt của nhóm Fucose và nhóm này đóng vai trò quyết định ái lực của AFP với Lectin là dạng chủ yếu của AFP huyết thanh bệnh nhân UTBMTBG, có thể được phát hiện bởi Lectin CLA (*Lens culinaris agglutinin*), là chất có ái lực đối với gốc Fucose (Hình 1.2).

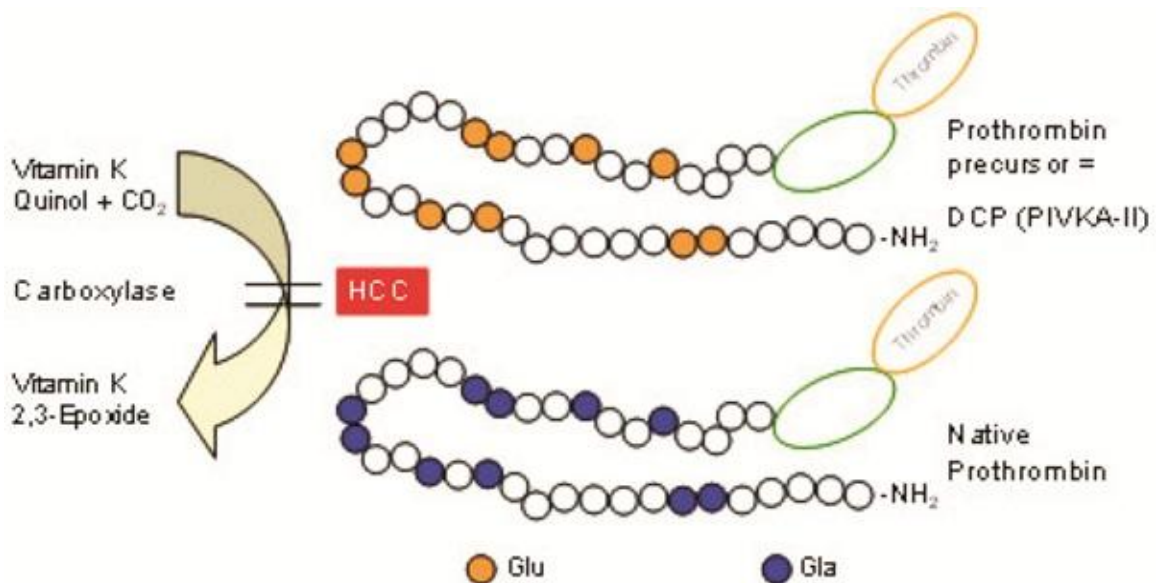


**Hình 1.9. Cấu trúc chuỗi carbohydrate của AFP-L1 và AFP-L3**

Tính đặc hiệu cao của AFP-L3 giúp nó trở thành một dấu ấn nên được sử dụng để theo dõi bệnh nhân sau điều trị. AFP-L3 ban đầu dương tính sau đó âm tính thường là dấu hiệu cho thấy điều trị thành công UTBMTBG. Những bệnh nhân AFP-L3 vẫn tiếp tục dương tính hoặc từ âm tính trở nên dương tính sau điều trị, nên được lưu ý vì đây có thể là dấu hiệu của di căn xa tới hạch hoặc các cơ quan khác, hoặc tái phát bệnh.

### 3.2.3. DCP hay PIVKA-II

DCP (*Des gamma carboxy prothrombin*) hay còn gọi là PIVKA-II (Protein được tạo ra khi có sự vắng mặt của vitamin K ở gan) là một dấu ấn ung thư được sử dụng rộng rãi ở Nhật Bản. DCP là một sản phẩm bất thường của prothrombin do rối loạn sự carboxyl hóa của gan trong quá trình tạo thành thrombogen và tác động như một yếu tố tự phân bào (*autologous mitogen*) đối với dòng tế bào UTBMTBG. Bình thường tiền chất prothrombin phải trải qua sự carboxyl hóa phụ thuộc vitamin K của 10 gốc glutamic acid ở đầu tận N của chuỗi polypeptide để sản xuất ra phân tử prothrombin tự nhiên. Trong UTBMTBG, sự chuyển dạng này bị cản trở do enzyme *carboxylase* bị ức chế, dẫn đến sự tích lũy của DCP (Hình 1.3). Thời gian bán hủy của DCP trong huyết thanh là 4 ngày. Giá trị DCP huyết thanh ở người khỏe mạnh là  $< 7,5$  ng/ml.



**Hình 1. 10. Trong UTBMTBG, sự chuyển dạng từ DCP thành prothrombin bị cản trở, DCP tích lũy và tăng lên trong huyết thanh**

Vai trò của PIVKA-II trong UTBMTBG được tác giả Liebman HA và cộng sự lần đầu tiên công bố trong năm 1984. Tuy vậy, lúc đó vai trò của PIVKA-II trong chẩn đoán và tiên lượng, đánh giá hiệu quả điều trị UTBMTBG được triển khai nghiên cứu, cũng như áp dụng trong lâm sàng

nhieu nhất tại Nhật Bản. Thời gian gần đây, vai trò của PIVKA-II được chú ý nhiều hơn trong các nghiên cứu của Hoa Kỳ, một số nước châu Âu, cũng như tại châu Á. Trong bệnh lý gan nói chung và UTBMTBG nói riêng, quá trình sinh học của AFP và PIVKA-II độc lập với nhau. Phần lớn các nghiên cứu ở Nhật Bản và châu Á nhận thấy PIVKA-II có vai trò tốt hơn AFP, đặc biệt là mối tương quan với kích thước khối u, mối tương quan với hình thành huyết khối hay xâm lấn mạch máu, đánh giá khả năng tái phát sau điều trị. Tuy nhiên về khả năng chẩn đoán UTBMTBG sớm thì kết quả nghiên cứu tại châu Á chưa có sự đồng thuận. Mặt khác, một nghiên cứu tiền cứu dọc theo thời gian của Hoa Kỳ cho thấy PIVKA-II có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn AFP, đồng thời giá trị diện tích dưới đường cong ROC của PIVKA-II cũng cao hơn AFP. Tuy vậy nghiên cứu này cũng cho thấy trong sàng lọc UTBMTBG sớm thì cả AFP và PIVKA-II cũng cần phải kết hợp với phương tiện siêu âm. Tuy có ưu việt hơn AFP, nhưng PIVKA-II vẫn chưa tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và nếu kết hợp cả hai yếu tố sẽ cho kết quả tốt hơn.

#### **3.3.4. Sự phối hợp các chỉ số AFP, AFPL3, PIVKA2 và mô hình GALAD**

Trong các dấu ấn ung thư nhằm sàng lọc và phát hiện UTBMTBG chỉ có AFP là dấu ấn sinh học duy nhất đã được nghiên cứu ở pha 5 và sử dụng thường quy trong lâm sàng. Tuy nhiên các tác giả đều thừa nhận rằng có đến 40% các trường hợp UTBMTBG là không có tăng AFP. Điều này cho thấy hạn chế của AFP trong phát hiện sớm UTBMTBG. Giá trị AFP thường được sử dụng cùng với siêu âm với hy vọng làm tăng thêm độ nhạy cho sàng lọc UTBMTBG, tuy nhiên giá trị tăng thêm này chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Việc sử dụng chẩn đoán hình ảnh CHT hay cắt lớp vi tính ngoài việc tăng chi phí tốn kém cho bảo hiểm y tế, cũng gây những tác dụng phụ đáng kể cho người bệnh. Hội Gan học Nhật Bản khuyến cáo sử dụng 3 dấu ấn AFP, AFP-L3, PIVKA-II kết hợp với siêu âm nhằm phát hiện sớm

UTBMTBG trên những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính liên quan đến viêm gan virus B và viêm gan C [17]. Tuổi cao hơn và giới nam là những yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan đến sự tiến triển thành UTBMTBG. Mô hình GALAD bao gồm bộ ba dấu ấn huyết thanh cùng với hai yếu tố tuổi và giới cho thấy hiệu quả phát hiện UTBMTBG cao hơn so với kết hợp ba dấu ấn thông thường.

Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và PIVKA-II cộng thêm với giới tính (Gender) và tuổi (Age), sử dụng phương trình sau:

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

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

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

Sự kết hợp của các dấu ấn sinh học cho thấy giá trị trong phát hiện UTBMTG, đặc biệt khi kết hợp trong mô hình GALAD. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, giá trị chẩn đoán của AFP, AFP-L3, và PIVKA-II dựa vào diện tích dưới đường cong ROC đều lớn hơn 0,7. Theo tác giả Yang JD và cộng sự, nghiên cứu 418 bệnh nhân UTBMTBG và 436 bệnh nhân bệnh gan mạn tính, điểm GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG có diện tích dưới đường cong ROC là 0,88 [95% khoảng tin cậy: 0,85-0,9], với điểm *cut-off* cao hơn là 0,99, độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán bệnh tương ứng là 76% và 86% [49]. Điểm GALAD đã được nghiên cứu ở các nước trên thế giới được báo cáo khác nhau trong báo cáo của tác giả Berhane và cộng sự. Tại Nhật Bản, nghiên cứu trên 1514 bệnh nhân UTBMTBG và 2962 bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, điểm *cut-off* của GALAD là -1,95, diện tích

dưới đường cong là 0,93 [95% khoảng tin cậy: 0,92-0,94], độ nhạy và độ đặc hiệu là 81,4% và 89,1%, giá trị chẩn đoán của GALAD cao hơn so với từng dấu ấn ung thư hoặc khi kết hợp ba dấu ấn sinh học với nhau. Kết quả tương tự thu được với nhóm nghiên cứu tại Đức (275 UTBMTBG và 1003 bệnh gan mạn tính), ngưỡng *cut-off* tối ưu là -0,68, độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 88,4% và 88,2%. Ngưỡng *cut-off* tối ưu cao nhất thu được khi thực hiện tại Anh Quốc (394 bệnh nhân UTBMTBG và 439 bệnh nhân có bệnh gan mạn tính) là -0,63, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 91,6% và 89,7%. Cũng theo các tác giả khác, độ nhạy và độ đặc hiệu của điểm GALAD trong chẩn đoán sớm UTBMTBG (theo tiêu chuẩn Milan) đạt được đều trên 80% (tại Anh: 80,2% và 89,7%; tại Nhật Bản: 82,1% và 81,6%) [50]. Trong nghiên cứu của tác giả Caviglia và cộng sự, trên 54 bệnh nhân UTBMTBG, phần lớn ở giai đoạn O (27.8%) hoặc A (57.4%) theo Barcenola, điểm GALAD cũng cho thấy giá trị trong chẩn đoán bệnh đặc biệt những trường hợp AFP không tăng [51]. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn thị Tân và cộng sự, tác giả đã sử dụng phân tích hồi quy logistic, diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp các dấu ấn huyết thanh từng đôi một cho giá trị chẩn đoán tăng lên: AFP, AFP-L3 (0,95, [95%KTC 0,933-0,991]); AFP-L3, PIVKA-II (0,954, [95%KTC 0,924-0,984]); AFP, PIVKA-II (0,956, [95%KTC 0,928-0,983]). Kết hợp cả ba dấu ấn cho giá trị chẩn đoán bệnh tăng lên so với việc sử dụng các dấu ấn riêng lẻ, đặc biệt trong mô hình GALAD có diện tích dưới đường cong ROC đạt giá trị lớn nhất 0,962 [95%KTC 0,933-0,991]. Với điểm *cut-off* tối ưu của GALAD là -1,375, độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 87,0% và 96,7%. Tác giả nhận xét điểm GALAD có khả năng phân biệt UTBMTBG ở giai đoạn sớm và u máu gan với giá trị dưới đường cong là 0,927 và 0,956.

#### **IV. GIÁ TRỊ CỦA AFP-L3, PIVKA-II VÀ MÔ HÌNH BALAD TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN (PHỐI HỢP RFA VÀ TACE)**

##### **4.1. Hiệu quả của phương pháp điều trị UTBMTBG phối hợp RFA và TACE**

Một chiến lược được đề xuất trong những năm gần đây bao gồm: TACE kết hợp với RFA. Các tác giả hy vọng TACE gây ra sự thay đổi phù nề trong khối u và khu vực xung quanh của nó do hiện tượng thiếu máu cục bộ và viêm sau TACE, RFA tiến hành làm sau đó: dự kiến sẽ mở rộng khu vực hoại tử khối u [52], [53], [54]. Do đó, việc kết hợp TACE với RFA sẽ làm giảm sự tiến triển tại chỗ.

Đối với những bệnh nhân bị ung thư gan lớn, bất kỳ điều trị can thiệp đơn lẻ nào cũng thường không thể chữa khỏi bệnh ung thư một cách triệt để. Các nghiên cứu gần đây đã báo cáo rằng kết hợp RFA với TACE để điều trị UTBMTBG có thể có tác dụng hiệp đồng [55], [56]. Bằng chứng cho thấy rằng TACE kết hợp đồng thời với RFA vượt trội hơn TACE một mình hoặc RFA một mình trong điều trị UTBMTBG lớn [57], [58], [59], nhưng thời gian điều trị kết hợp vẫn còn gây tranh cãi. Tác dụng phụ chính của TACE kết hợp RFA là hội chứng sau nút mạch: sốt, đau, buồn nôn và nôn, nấc và rối loạn chức năng gan thoáng qua [60]. Những tác dụng phụ này sẽ giải quyết trong vòng 2–7 ngày sau khi điều trị triệu chứng. TACE kết hợp RFA là một kỹ thuật hiệu quả, an toàn để điều trị UTBMTBG lớn và có thể cải thiện tỷ lệ kiểm soát khối u và tỷ lệ sống thêm. Vì vậy, sự kết hợp của 2 kỹ thuật này đang là ứng cử viên tiềm năng cho điều trị UTBMTBG trong thời gian tới.

TACE với RFA có thể gây ảnh hưởng hiệp đồng đối với ung thư gan lớn như sau:

(1) TACE không chỉ ngăn chặn việc cung cấp máu cho ung thư, mà còn làm giảm ảnh hưởng của tuần hoàn máu đến việc giảm nhiệt. Lipiodol có tác dụng dẫn nhiệt. Do đó, nhiệt độ tiêu diệt có thể tăng nhanh và nhiệt độ ngay

cả trong ung thư có thể gây ra hoại tử đông máu hoàn toàn và tiêu diệt hiệu quả các tế bào ung thư.

(2) CLVT với lipiodol cho thấy độ tương phản cao: cho phép xác định chính xác các vùng có lắng đọng lipiodol. Do đó, các mô gan không bị ung thư xâm lấn được bảo tồn, mà còn cải thiện khả năng dự trữ gan.

(3) Vùng lắng đọng lipiodol tạo thành một vòng tròn. Tác dụng dẫn nhiệt của lipiodol có thể được sử dụng để tập trung nhiệt trong vùng lipiodol và các mô xung quanh [61], [62], tạo thành “hiện tượng lò”. Điều này mở rộng phạm vi cắt bỏ và làm bất hoạt cạnh của ung thư, làm giảm sự tái phát;

(4) Các mô hoại tử sau RFA có thể gây đáp ứng miễn dịch với các tế bào ung thư [63], [64].

(5) Hóa trị liệu chọn lọc có thể gây ảnh hưởng hiệp đồng với sự giảm nhiệt, làm ức chế sự chịu đựng của các tế bào ung thư để làm nóng và RFA sẽ làm tăng độ nhạy của các tế bào ung thư đối với hóa trị liệu [65].

(6) Tế bào gan bình thường sẽ sinh sôi nảy nở sau khi điều trị tạo hiện tượng phì đại và tái tạo gan. giảm giai đoạn ung thư.

Phá hủy khối u trước với TACE xuất hiện để tăng vùng RFA và khả năng tạo đáp ứng hoàn toàn (CR).

Việc giảm hoặc loại bỏ lưu lượng máu sau TACE làm tăng khối lượng cắt bỏ, bởi vì lưu lượng máu thúc đẩy sự mất nhiệt do RFA. Do đó, thực hiện RFA sau khi nút động mạch nuôi dưỡng khối u được một số tác giả đề xuất. Thực hiện TACE trước RFA (TACE + RFA) có thể làm giảm tổn thất nhiệt. Kết quả là, khối lượng cắt bỏ có thể được tăng lên, cho phép đáp ứng điều trị lớn hơn trong trường hợp UTBMTBG lớn hơn so với chỉ riêng RFA hoặc TACE.

Các nghiên cứu đã cho thấy TACE kết hợp với RFA có thể đạt được hiệu quả tốt hơn so với TACE một mình hoặc chỉ riêng RFA [66], [67], [53] nhưng thời gian và phương pháp luận của liệu pháp kết hợp vẫn còn gây tranh cãi. Một số tác giả đã đề xuất điều trị tuần tự với TACE và RFA trong khoảng

thời gian 1-3 tuần và TACE được thực hiện đầu tiên, trong khi những tác giả khác đề nghị RFA được đưa ra trước. Trong những năm gần đây, một số nhà lâm sàng đã cố gắng sử dụng TACE tính toán chùm tia có hướng dẫn kết hợp với RFA ngay lập tức để điều trị UTBMTBG lớn [68], [69], [70].

Một số nghiên cứu cho rằng RFA nên được thực hiện trước TACE nhằm mục tiêu tiêu diệt tế bào ung thư còn sót lại, trong khi đa số các nhà lâm sàng khuyên rằng RFA nên được thực hiện 1 tuần đến 1 tháng sau TACE vì họ cho rằng RFA sẽ gây ra phá hủy các động mạch cung cấp ung thư, làm bất lợi cho TACE tiếp theo, và khoảng cách giữa TACE và RFA có thể cho phép phục hồi chức năng gan [11]. TACE có thể gây thiếu máu cục bộ và thiếu oxy trong ung thư, dẫn đến tăng HIF, VEGF, dẫn đến tái phát tại chỗ và di căn xa. Như vậy, RFA đồng thời theo TACE là cần thiết để chữa các tổn thương ung thư còn sót lại sau TACE [71]. Ngoài ra, các mạch máu hoàn toàn bị tắc nghẽn ngay lập tức sau TACE và việc giảm cung cấp máu là rõ ràng nhất với mục đích loại bỏ khối u, trong khi hiệu ứng mất nhiệt là thấp nhất. Như vậy, RFA đồng thời ngay lập tức sau TACE sẽ đạt được mức độ cắt bỏ lớn nhất, làm tăng tỷ lệ triệt tiêu hoàn toàn và giảm tỷ lệ tái phát. Ngoài ra, RFA đồng thời theo TACE có thể giảm thiểu độ thanh thải của lipiodol và sự hình thành mạch máu trong ung thư, giúp tối đa hóa hiệu quả cắt bỏ.

Tác giả Guo và cộng sự công bố TACE phối hợp RFA an toàn và hiệu quả như phẫu thuật cắt bỏ khối u đối với bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm [72]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng TACE cộng với RFA có hiệu quả tốt hơn đáng kể làm tăng thời gian sống thêm sau 1,0 năm tuy nhiên tỷ lệ sống thêm sau 3 năm và 5 năm và thời gian sống thêm không tái phát 1 năm, 3 năm và 5 năm không có sự khác biệt. Các biến chứng chính thấp hơn đáng kể so với sau phẫu thuật, ngoài ra, liệu pháp TACE và RFA có thể rút ngắn thời gian nằm viện, xâm lấn tối thiểu và an toàn trong điều trị bệnh nhân UTBMTBG theo các tiêu chuẩn Milan [11].



Cả hai phương pháp điều trị RFA và TACE đều có ảnh hưởng đáng kể làm kéo dài thời gian sống thêm và đã được thiết lập như một phương thức điều trị có giá trị cho bệnh nhân UTBMTBG không thể cắt bỏ. Các nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng liệu pháp phối hợp RFA và TACE có thể được mở rộng cho bệnh nhân có UTBMTBG có thể cắt bỏ và các ứng viên ghép gan [73], [74]. Trong nghiên cứu của tác giả Golfieri, tác giả nhận thấy, UTBMTBG có kích thước từ 3 đến 5 cm có tỷ lệ hoại tử cao hơn các khối u nhỏ hơn sau TACE chọn lọc / chọn lọc, hỗ trợ việc sử dụng kết hợp điều trị liên quan đến RFA và TACE siêu lựa chọn / chọn lọc ở giai đoạn sớm UTBMTBG, tỷ lệ CR trong 3 tháng là 96,5%, 97,6% và 81,6% trong nhóm điều trị phối hợp, nhóm RFA và nhóm TACE, tương ứng [75]. Mặc dù tỷ lệ CR trong nhóm TACE lớn hơn so với các nghiên cứu trước đây do phương pháp chọn lọc / chọn lọc, các đáp ứng điều trị trong các nhóm có RFA tốt hơn đáng kể so với nhóm TACE ở giai đoạn sớm UTBMTBG. Những dữ liệu này cho thấy rằng TACE được giới hạn như là một điều trị giảm nhẹ so với RFA [84]. Hơn nữa, TACE có thể điều trị tổn thương vệ tinh không bị phát hiện bên ngoài vùng hoại tử do RFA gây ra. Tỷ lệ tái phát tại 1 năm, 3 năm và 5 năm ở bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm ở nhóm TACE + RFA và nhóm RFA có thể so sánh (TACE + RFA: 6%, 33% và 54%; RFA: 10%, 31% và 48% tương ứng). Ngược lại, nhóm TACE có tỷ lệ tái phát cao hơn đáng kể (lần lượt là 17%, 58% và 78%). Do đó, các nhóm điều trị bao gồm RFA cho thấy tỷ lệ tái phát thấp hơn TACE, cũng như đáp ứng điều trị tốt hơn.

Trong phân tích phân nhóm của sự tái phát cục bộ, TACE phối hợp với RFA cho thấy sự kiểm soát cục bộ tốt hơn so với RFA (11,9% và 23,3%,  $p = 0,008$ ). Tỷ lệ tái phát cục bộ không khác nhau giữa các nhóm RFA và TACE. Một lý do có thể xảy ra là RFA thường gây ra sự bốc hơi nước trong tế bào và hình thành các microbubbles trong vùng cắt bỏ; kết quả cao áp lực tại chỗ có thể tạo điều kiện cho sự lan tràn khối u dọc theo hệ thống tĩnh mạch ạch của

trong cùng một liệu trình RFA, do đó di căn tái phát sớm tại chỗ [76]. Điều này cho thấy : việc điều trị phối hợp TACE phối hợp với RFA làm giảm sự tái phát của khối u cục bộ một cách hiệu quả hơn so với đơn trị liệu RFA hoặc TACE. Hơn nữa, kết hợp điều trị tốt hơn đáng kể RFA về thời gian sống thêm. Sự kiểm soát tốt hơn của bệnh tái phát sau khi điều trị phối hợp TACE và RFA có thể có lợi cho thời gian sống thêm bằng cách trì hoãn các tác động có hại của sự tiến triển khối u. Không có sự khác biệt về lợi ích sống thêm giữa nhóm TACE kết hợp RFA và nhóm TACE trong nghiên cứu của tác giả Golfieri [75] ( $p = 0,124$ ), mặc dù tỷ lệ tái phát thấp hơn đáng kể ở nhóm điều trị phối hợp so với nhóm TACE ( $p = 0,124$  và  $p = 0,009$ ), tương ứng). Tỷ lệ tái phát tại chỗ trong nhóm RFA có thể so sánh với các báo cáo trước đây (2,4% đến 30%) [77], [78], [79], [80]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho rằng TACE là không cần thiết khi RFA hoàn toàn có thể loại bỏ khối u. Nó có thể làm tăng sự xuất hiện của các tác dụng phụ [81], [82]... Tác động hiệp đồng của TACE và RFA có thể mang lại tỷ lệ tái phát thấp hơn và thời gian sống tốt hơn so với sử dụng TACE hoặc RFA làm đơn trị liệu. Việc phối hợp TACE với RFA có thể đạt được hiệu quả điều trị tốt hơn hoặc tương tự như phẫu thuật cắt bỏ khối u vẫn không chắc chắn [83], [84], [85], [86], [87], [88].

#### **4.2. Giá trị của AFP-L3, PIVKA-II và mô hình BALAD trong theo dõi điều trị UTBMTBG bằng phương pháp RFA và TACE**

UTBMTBG là một loại ung thư ác tính tiến triển nhanh, tiên lượng xấu, thời gian sống sau khi phát hiện bệnh thường không dài. Hầu hết các bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan đều xuất hiện trên nền xơ gan, một trong tứ chứng nan y trước đây, vì vậy tiên lượng của bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố: chức năng gan, tình trạng di căn số lượng và kích thước của khối u gan với thời gian sống thêm trung bình từ 6 đến 20 tháng.

Các hướng dẫn theo dõi điều trị UTBMTBG của châu Âu và Mỹ chỉ khuyến cáo sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Giá trị của dấu ấn

sinh học AFP được coi là không đủ độ nhạy để phát hiện theo dõi tái phát khối u vì các nghiên cứu lớn cho thấy khi kết hợp AFP và siêu âm chỉ phát hiện được thêm 6-8% các trường hợp tái phát sớm của UTBMTBG. Trong khi đó siêu âm phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của người làm. Nghiên cứu của tác giả Yu, Snowberger cho thấy chỉ có 21-35% các khối u phát hiện với kích thước <2cm. Điều này thúc đẩy các nghiên cứu về các dấu ấn mới AFPL3, PIVKA-II [6]. Nghiên cứu của tác giả Kobayashi cho thấy trong trường hợp AFP âm tính, AFP-L3 lại có giá trị dự báo tái phát sớm và thời gian sống thêm tốt hơn AFP [7]. Tác giả J Best và cộng sự đã nghiên cứu trên 285 bệnh nhân UTBMTBG, với bệnh nhân UTBMTBG có AFP L3<10% có thời gian sống thêm là 819 ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AFPL-3 >10% chỉ có 251 ngày, kết quả tương tự với PIVKA-II (<7,5 mAU/ml và >7,5 mAU/ml) là 674 ngày và 250 ngày [89].

Bên cạnh các dấu ấn UTBMTBG đang được nghiên cứu phase 1, phase 2 nhằm đáp ứng mục tiêu phát hiện sớm UTBMTBG, một cách tiếp cận khác mà các nhà khoa học đang tiến hành là phối hợp các dấu ấn ung thư hiện có trong mô hình GALAD hay BALAD để cung cấp những giá trị trong chẩn đoán và theo dõi tốt hơn. Mô hình BALAD tiên lượng được phát triển bởi tác giả Hidenori Toyoda vào năm 2005. Mô hình GALAD chẩn đoán sử dụng ba dấu ấn sinh học giống như mô hình BALAD nhưng xem xét giới tính và tuổi tác. Khi kết hợp ba dấu ấn sinh học này, chẩn đoán sẽ cải thiện ở toàn bộ đối tượng nghiên cứu và giai đoạn của bệnh. Mô hình GALAD rõ ràng tốt hơn so với sử dụng các dấu ấn sinh học riêng biệt. Các tác giả nhận thấy điểm GALAD dường như tỷ lệ thuận với kích thước và số lượng khối u, do đó mô hình GALAD có thể hữu ích cho việc theo dõi điều trị. Nghiên cứu của tác giả Wongjarupong 2018 nhận thấy HRs (*Hazard ratio*) dự báo tái phát của AFPL3, PIVKA2, GALAD, BALAD lần lượt là 1,86; 2,83; 3,01; 1,48. HRs dự báo tử vong của AFP-L3, PIVKA-II, GALAD; BALAD lần lượt là 1,88; 2,4; 3,22; 1,59 với  $p < 0,0001$  [90].

Mô hình BALAD dùng để đánh giá thời gian sống sót (tính bằng tháng) của bệnh nhân UTBMTBG. BALAD được tính toán dựa trên 5 thông số gồm AFP, AFP-L3, PIVKA-II, Bilirubin và Albumin huyết thanh, theo phương trình:

$$Z = (0,02 \times ([AFP] - 2,57) + 0,012 \times ([AFP-L3] - 14,19) + 0,19 \times (\ln[DCP] - 1,93) + 0,17 \times ([BIL]^{1/2} - 4,50) - 0,09 \times ([ALB] - 35,11))$$

Theo phương trình ở mô hình BALAD, để tạo ra 4 nhóm tiên lượng, các điểm cut-off được áp dụng cho yếu tố dự đoán tuyến tính là Z

BALAD 4: Z lớn hơn 0,24 (rủi ro mức 4, cao),

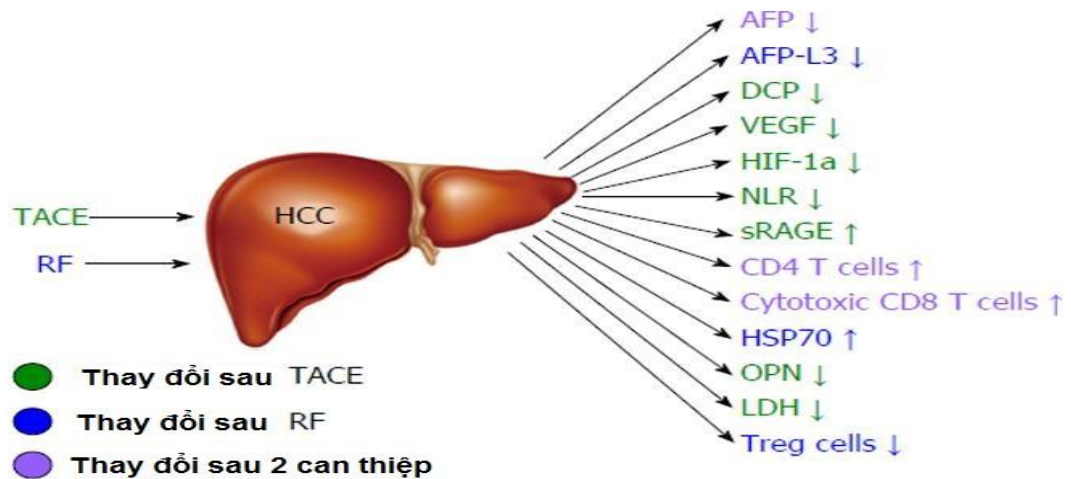
BALAD 3: Z từ 0,24 đến lớn hơn -0,91 (rủi ro mức 3),

BALAD 2: Z từ -0,91 đến lớn hơn -1,74 (rủi ro mức 2)

BALAD 1: Z từ -1,74 trở xuống (rủi ro mức 1, thấp).

Tác giả J Best và cộng sự nghiên cứu trên thời gian sống thêm ở nhóm BALAD 1 có thời gian sống thêm là 843 ngày, BALAD 2 là 403 ngày BALAD 3 là 202 ngày (của chúng tôi là 4,6 tháng = 138 ngày) [89]. Nghiên cứu của Wongjarupong 2018 nhận thấy HRs (*Hazard ratio*) dự báo tái phát của BALAD 2,3,4 lần lượt là: 0,41; 1,53; 2,17 và dự báo tử vong là 1,07; 1,76; 2,45. Các nghiên cứu tại Anh ở bệnh nhân UTBMTBG nhóm BALAD-1,2,3,4 có thời gian sống thêm là 26,1; 17,8; 7,0; 2,0 tháng, nghiên cứu tại Nhật Bản cho kết quả cao hơn với 78,9; 30,5; 11,7; 22,6 tháng, nghiên cứu tại Đức cho kết quả là 26,1; 14,7; 6,7; 2,4. Nghiên cứu tại Hồng Kông với nhóm BALAD-2,3,4 lần lượt là 15,0; 4,3; 1,6 tháng. Như vậy có thể thấy nghiên cứu phát hiện khối u và theo dõi điều trị UTBMTBG của Nhật bản là khá hiệu quả với thời gian sống thêm của BALAD-1 lên tới 78,9 tháng. 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 vẫn cần một dấu ấn sinh học cụ thể và nhạy cảm hơn cho ung thư biểu mô tế bào gan, một cách tiếp cận khác là kết hợp những phương pháp hiện có được coi như là một biện pháp hữu hiệu trong thời gian

này. Do đó, các dấu ấn đã được kết hợp trong các mô hình BALAD (bilirubin, albumin, AFP-L3, AFP và PIVKA-II) và GALAD (giới tính, tuổi, AFP-L3, AFP và PIVKA-II) lần lượt nhằm cải thiện tiên lượng và chẩn đoán đối với UTBMTBG [50].



**Hình 1. 11. Thay đổi của các dấu ấn ung thư sau khi điều trị**

Nghiên cứu của tác giả Sarah Berhane đã kết luận rằng BALAD-2 cung cấp một dấu hiệu cực kỳ tốt về tiên lượng của bệnh nhân UTBMTBG bất kể nguyên nhân và kích thước ung thư [50]. Nhận xét này được khẳng định bởi nghiên cứu của Toyota trên toàn Nhật bản. Một lợi thế của BALAD là hoàn toàn khách quan, không bị tác động bởi yếu tố chủ quan-thầy thuốc, một ưu điểm khác là dễ dàng xác định điểm số. Nghiên cứu của tác giả J Best, và D. Heider (năm 2016) trên 285 bệnh nhân UTBMTBG, BALAD 1-2 có thời gian sống thêm lần lượt là 843,403 ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BALAD 3-4 có thời gian sống thêm là 202,113 ngày. Bệnh nhân UTBMTBG có AFP-L3 <10%, PIVKA-II <7,5mAU/ml có thời gian sống thêm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có AFP >10%, PIVKA-II >7,5mAU/ml [89]. Nghiên cứu của tác giả Wonjarupong mới đây (năm 2018) cũng đưa ra kết luận rằng, sự phối hợp ba dấu ấn khối u trong mô hình BALAD có giá trị theo dõi điều trị và tiên lượng thời gian sống thêm vượt trội so với từng dấu ấn AFP, AFP-L3, và PIVKA-II riêng lẻ [90].

## V. Nghiên cứu AFP, AFPL3, PIVKA2 trong ung thư gan nguyên phát ở Việt Nam

Viêm gan vi rút được cho là nguyên nhân gây ra nhiều ca bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, và các nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo tỷ lệ nhiễm HBV và HCV cao ở người Việt Nam, nhưng bị giới hạn ở dữ liệu khu vực (dữ liệu toàn tỉnh hoặc thành phố) chủ yếu báo cáo dữ liệu thu được ở các khu vực phía Bắc [91], [92], [93], [94]. Cùng với vấn đề tỷ lệ mắc bệnh cao, gánh nặng bệnh tật được cho là sẽ tiếp tục gia tăng trong thập kỷ tới, mặc dù chương trình tiêm chủng phổ cập cho trẻ sơ sinh trên toàn quốc được bắt đầu triển khai vào năm 2003, và tỷ lệ HBV mãn tính đã được báo cáo giảm [95], [96]. Rất khó để xác định liệu các nỗ lực ở Việt Nam có hiệu quả cho đến nay hay không và những thách thức liên quan đến việc dựa vào dữ liệu dựa trên điều tra, báo cáo tử vong không đầy đủ, tỷ lệ tử vong phân tán rộng theo địa lý và việc đi lại giữa các hộ gia đình, và xét nghiệm hạn chế không có hệ thống sàng lọc, là những hạn chế tiềm năng để có được các ước tính dịch tễ học chính xác về gánh nặng bệnh tật về ung thư gan nguyên phát trong bối cảnh hạn chế về nguồn lực ở Việt Nam.

Một số ít nghiên cứu liên quan đến  $\alpha$  FP,  $\alpha$  FP L3, PIVKA-II, GALAD, BALAD trong chẩn đoán và điều trị UTBMTG. Qua nghiên cứu trên 126 bệnh nhân UTBMTG và 90 bệnh nhân u máu gan tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2018 đến năm 2019, tác giả Trần Thị Tân [97] đã nghiên cứu sự thay đổi của điểm GALAD ở bệnh nhân UTBMTBG. Theo báo cáo của tác giả Trần Thị Tân [97], điểm GALAD tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở UTBMTBG giai đoạn muộn so với bệnh nhân UTBMTBG ở giai đoạn sớm. Khối u có kích thước càng lớn, điểm GALAD có giá trị càng lớn. Ở nhóm UTBMTBG kích thước  $\leq 2$ cm; 2 đến 5 cm và  $> 5$ cm điểm GALAD lần lượt là  $0,16 \pm 3,1$ ;  $2,14 \pm 3,6$  và  $5,42 \pm 4,9$ . Đối với giá trị chẩn đoán UTBMTBG của điểm GALAD, tác giả chỉ ra ngưỡng cắt tối ưu điểm GALAD

trong chẩn đoán UTBMTBG là -1,375, với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính lần lượt là 88,9%; 96,67%; 95,73%; 77,98%. Điểm GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG đạt được AUROC cao hơn từng dấu ấn AFP, AFP-3, PIVKA II hoặc kết hợp đơn thuần giữa các dấu ấn.

Nghiên cứu của tác giả Đậu Quang Liêu [98] trên 45 bệnh nhân UTBMTBG và 45 bệnh nhân u máu gan tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2016 đến 2017 đã chỉ ra sự thay đổi của AFP – L3 và PIVKA II ở bệnh nhân UTBMTBG. Giá trị trung bình của AFP – L3 và PIVKA II ở bệnh nhân UTBMTBG lần lượt là  $22,07 \pm 24,68$  (%) và  $4821,78 \pm 10705,58$  (mAU/mL). Ở giai đoạn muộn, giá trị của AFP – L3 và PIVKA II tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm. Khối u có kích thước càng lớn, giá trị của AFP – L3 và PIVKA II càng cao. Đối với giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP – L3 và PIVKA II, ngưỡng cắt tối ưu của AFP – L3 trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,55%; với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính lần lượt là: 68,9%; 93,3%; 91,2%; 75%. Ngưỡng cắt tối ưu của PIVKA II trong nghiên cứu của chúng tôi là 24,5 mAU/mL; với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính lần lượt là 93,3%; 88,9%; 89,4%; 93%. Kết hợp 3 dấu ấn AFP, AFP – L3, PIVKA II có thể đạt được AUROC lý tưởng trong chẩn đoán UTBMTBG, giúp cho nhà lâm sàng tránh được sinh thiết gan không cần thiết.

Theo tác giả Nguyễn Bá Vương [99], AFP, AFP-L3 và PIVKA-II có giá trị độc lập trong chẩn đoán UTBMTG. AFP-L3 và PIVKA-II còn có giá trị chẩn đoán UTBMTG trong trường hợp AFP ở ngưỡng bình thường. Kết hợp 3 marker AFP, AFP-L3 và PIVKA-II giúp làm tăng độ nhạy trong chẩn đoán UTBMTG so với việc sử dụng đơn độc từng marker. Tác giả cũng đã nghiên cứu đáp ứng của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh sau điều trị 01 tháng và 03 tháng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Sau điều trị 1 tháng và 3 tháng bằng phương pháp TACE hoặc RFA ở bệnh nhân UTBMTG, nồng độ

huyết thanh trung bình của các marker AFP, AFP-L3 và PIVKA-II giảm so với trước điều trị. Tỷ lệ đáp ứng của các marker AFP, AFP-L3, PIVKA-II và bộ ba marker sau điều trị 3 tháng cao hơn sau điều trị 1 tháng. Đáp ứng của các marker AFP, AFP-L3, PIVKA-II và bộ ba marker sau điều trị 1 tháng và 3 tháng có mối liên quan thuận với sự đáp ứng của CDHA theo mRECIST. AFP-L3 và PIVKA-II có vai trò trong việc theo dõi đáp ứng sau điều trị ở nhóm bệnh nhân UTBMTG có AFP bình thường. Kết hợp 3 marker AFP, AFP-L3 và PIVKA-II giúp tăng khả năng dự báo đáp ứng về CDHA sau điều trị bệnh nhân UTBMTBG so với việc sử dụng đơn độc từng dấu ấn khối u



## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 06 năm 2016 đến tháng 09 năm 2019, chúng tôi đã thu thập:

- Nhóm 1: 90 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMTBG giai đoạn trung gian theo Barcelona, được điều trị kết hợp bằng hai phương pháp nút mạch hóa chất với đốt sóng cao tần từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 02 năm 2019.
- Nhóm 2: 90 bệnh nhân được chẩn đoán u máu gan làm nhóm chứng, số liệu được thu thập từ tháng 06 năm 2016 đến tháng 09 năm 2019.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

###### ❖ *Nhóm 1: 90 bệnh nhân UTBMTBG*

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMTBG theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ y tế 2012 khi có một trong các tiêu chuẩn sau
  - + Có bằng chứng giải phẫu bệnh là ung thư tế bào gan nguyên phát
  - + Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng hoặc cộng hưởng từ + AFP > 400 ng/ml
  - + Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng hoặc cộng hưởng từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm virut viêm gan B hoặc C.
  - + Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sỹ lâm sàng thấy cần thiết.
- Bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian theo Barcelona (Barcelona B hoặc Barcelona C) được đưa vào nghiên cứu dựa vào các tiêu chí sau:
  - + Kiểm tra hình ảnh cho thấy tổn thương khối u ở gan, đường kính tối đa là 10 cm, hoặc những trường hợp bệnh nhân có khối u lớn hơn 10 cm

nhưng có mong muốn tiếp nhận điều trị cần được sự đồng thuận của hội đồng chuyên môn.

Đánh giá mức độ suy gan theo Child Pugh: Child A-B

- Bệnh nhân được điều trị kết hợp bằng cả 2 phương pháp: nút mạch hóa chất khối u và phá hủy khối u bằng sóng cao tần theo ý kiến hội đồng chuyên môn gồm: phẫu thuật viên, Bác sĩ nội khoa gan mật, bác sĩ chuyên ngành ung thư, bác sĩ chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh can thiệp.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân làm đầy đủ các xét nghiệm theo protocol nghiên cứu.

❖ **Nhóm 2: Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán u máu gan**

Chúng tôi lựa chọn 90 bệnh nhân được chẩn đoán u máu gan làm nhóm chứng với mục đích so sánh nồng độ và đánh giá giá trị chẩn đoán của các dấu ấn khối u. Bệnh nhân được chẩn đoán u máu gan được lấy vào nghiên cứu khi có đầy đủ các điều kiện sau:

- Hình ảnh cộng hưởng từ và siêu âm điển hình u máu gan.
- HBsAg âm tính, anti HCV âm tính.
- AFP < 20ng/ml.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tuổi > 18 tuổi.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Có huyết khối trong tĩnh mạch cửa chính hoặc nhánh chính trái / phải của nó, tĩnh mạch chủ dưới hoặc tĩnh mạch gan.
- Có lỗ lẽ thông động - tĩnh mạch.
- Có di căn xa.
- Có rối loạn chức năng đông máu nghiêm trọng (tiểu cầu <  $50 \times 10^9 / L$ , Prothrombin < 60%).
- Nhiễm trùng cấp tính hoặc ở giai đoạn cấp tính của nhiễm trùng mạn.
- Bệnh nhân được cấy máy tạo nhịp tim.

- Bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc có tiền sử động kinh; và mất khả năng giao tiếp, không đủ nhận thức để trả lời.
- Bệnh nhân không thể làm liệu pháp điều trị TACE hoặc RFA.
- Hội chứng não - gan, cổ chướng tái lập nhanh, chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản - dạ dày.
- Dị ứng với hóa chất, thuốc dùng trong khi đốt sóng cao tần và nút mạch hóa chất.
- Bệnh nhân không đến theo dõi định kì.

## 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- *Thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 06 năm 2016 đến tháng 9 năm 2019.
- *Địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế mô tả tiến cứu, có phân tích

### 2.3.2. Cỡ mẫu

- **Cách tính cỡ mẫu:** Tính cỡ mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên đơn:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)}(pq)/d^2$$

Trong đó:

- $Z^2_{(1-\alpha/2)}$ : là mức ý nghĩa, lấy mức ý nghĩa 95% thì  $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
- p là tỷ lệ người mắc bệnh, thường dựa vào số liệu từ các nghiên cứu trước hoặc có thể đưa ra con số ước tính nếu không có số liệu.
- $q = 1 - p$
- d: là độ sai lệch khác nhau trong chọn mẫu, giá trị của d nằm trong khoảng từ 0 – 1 và có thể ước tính giá trị này.

Áp dụng trong nghiên cứu này: lấy mức ý nghĩa 95% thì  $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ ,  $p = 0,1$  (với giá trị Cut - off AFP – L3 10%, ở bệnh nhân có khối u nhỏ < 3cm, kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu là 77% và 95%, theo tác giả Oka H và

cộng sự, 2001) [100],  $d = 0,05$  (độ sai khác trong chọn mẫu). Thay vào công thức, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 71. Lấy thêm 15% dự phòng sai số, cỡ mẫu thực tế trong nghiên cứu thu nhận 90 bệnh nhân.

### **2.3.3. Phương pháp chọn mẫu**

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện: Chọn những bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan, u máu gan thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 09 năm 2019.

### **2.3.4. Phương tiện và kỹ thuật nghiên cứu**

#### **a. Đo lường các dấu ấn ung thư**

- AFP, AFP-L3 và PIVKA-II được đo trong mẫu huyết thanh bằng máy MyuTas Wako i30 do Nhật Bản sản xuất (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan).



**Hình 2. 1. Máy MyuTas Wako i30**

*(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan)*

**b. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh****❖ Chụp CHT gan:**

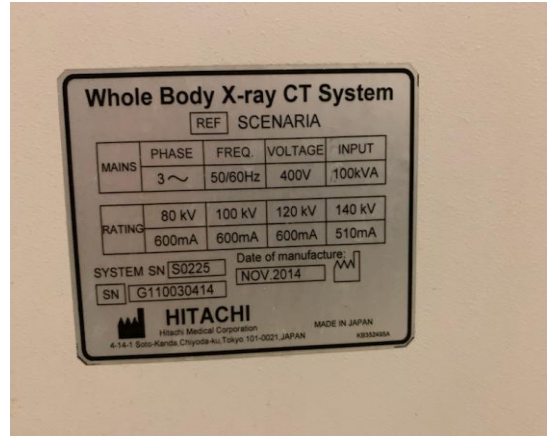
- Sử dụng máy CHT Siemens Avanto 1.5 Tesla.
- Thuốc đối quang từ Gadolinium: Dotarem lọ 10ml, hàm lượng 0.5 mmol/ml, liều sử dụng cho khảo sát gan là 0,1 mmol/kg cân nặng (trương đương 0,2 ml/ kg).



***Hình 2. 2. Máy CHT Siemens Avanto 1.5 Tesla***

**❖ Chụp cắt lớp vi tính**

Máy whole body X ray CT system (Mã:KB352495A – sản xuất năm 2014 - HITACHI, Hitachi Medical Corporation, Nhật Bản).



**Hình 2. 3. Whole body X ray CT system**

*(Mã:KB352495A – sản xuất năm 2014 - HITACHI, Hitachi Medical Corporation, Nhật Bản)*

❖ **Máy DSA nút mạch TACE**

Máy ALLURA XPER FD 20 ( mã: SN 112042 - sản xuất năm 2011 - PHILLIPS, Phillips medical Systems - Hà Lan)



**Hình 2. 4. Máy Allura Xper FD 20 philips (mã: SN 112042 - sản xuất năm 2011 - PHILLIPS, Phillips medical Systems - Hà Lan)**

## ❖ Máy đốt sóng cao tần

Máy The New Cool-tip RFA System E Series 2011 sản xuất tại Mỹ.



**Hình 2. 5. Hệ thống máy The New Cool – tip RFA System E series**

## 2.4. Thu thập số liệu

### 2.4.1. Công cụ thu thập số liệu

- Mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Hệ thống PACS lưu giữ hình ảnh chụp CLVT- CHT và chụp mạch nút u gan, đốt sóng cao tần của bệnh nhân trước và sau điều trị.

### 2.4.2. Quy trình thu thập số liệu

- Xây dựng bệnh án nghiên cứu: Các nội dung trong bệnh án nghiên cứu được xây dựng dựa vào nội dung nghiên cứu.
- Tiến hành thu thập số liệu: Lập kế hoạch, thời gian thu thập số liệu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai. Chúng tôi tiến hành giới thiệu về mục đích và nội dung của nghiên cứu. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu thì ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.
- Sau khi thu thập thông tin qua bệnh án nghiên cứu, chúng tôi tiến hành kiểm tra xem các nội dung trong bệnh án đã được điền đầy đủ hay chưa. Nếu còn thiếu hoặc sai sót, chúng tôi tiến hành thu thập lại để đảm bảo đầy đủ thông tin trong bệnh án nghiên cứu.

## 2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

### *Bước 1: Khám lâm sàng hỏi bệnh, chẩn đoán bệnh:*

Bệnh nhân vào viện được được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan được theo dõi dựa trên các nội dung sau:

- Hỏi bệnh: Hỏi tiền sử, bệnh sử, đặc điểm tính chất đau bụng, các yếu tố khởi phát, yếu tố làm giảm và yếu tố làm tăng đau, các triệu chứng kèm theo, các yếu tố nguy cơ của bệnh.

- Khám lâm sàng, đo và theo dõi các chỉ số sinh tồn.

- Bệnh nhân được chỉ định:

- + Các xét nghiệm dấu ấn khối u: AFP, AFP-L3 và PIVAKA II.

- + Xét nghiệm cơ bản (bao gồm xét nghiệm máu thường quy, xét nghiệm nước tiểu thường quy, xét nghiệm phân thường quy, sinh hóa máu, xét nghiệm đông máu.

- + Phát hiện D-dimer.

- + Đánh giá virus huyết thanh.

- + Phát hiện dấu ấn khối u.

- + Định lượng HBV và HCV nếu có virus viêm gan B hoặc C.

- + CHT của gan, túi mật và lách, hoặc CLVT bụng. Đường kính khối u tối đa được xác định bằng CHT hoặc CLVT.

- Tất cả các bệnh nhân đều được TACE và chụp CLVT bụng ngay sau TACE quan sát lắng đọng lipiodol.

- Nguyên lý làm xét nghiệm: Phương pháp miễn dịch huỳnh quang tự động, cụ thể là phương pháp LBA (Liquid-phase Binding Assay). Phương pháp này phân tích nồng độ các dấu ấn sinh học bằng cách dùng, kháng thể gắn với chất đánh dấu sinh học trong môi trường điện di rồi đo qua vi chip.

- Quy trình thực hiện xét nghiệm PIVKA-II và AFP: Lấy 3-5ml máu tĩnh mạch vào ống không có chất chống đông. Các mẫu huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ -80 °C tới khi được kiểm tra. Tất cả các quá trình thực hiện một cách



tự động và theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Để lắng tại nhiệt độ phòng khoảng 20 phút, sau đó ly tâm 3 phút với tốc độ 3000 vòng/phút, huyết thanh của bệnh nhân sau đó được chuyển sang cốc đựng mẫu để đưa vào máy. Điện di mao quản thực hiện tự động trong máy TasWako-i30: Dưới tác dụng của điện trường, các phân tử AFP, AFP –L3 và PIVKA-II di chuyển tốc độ khác nhau trong mao quản. Các phân tử này sẽ được nhận biết và định lượng bằng đầu dò huỳnh quang đặt ở cuối mao quản. Kết quả sẽ được ghi lại và thông báo trên màn hình của máy.

- Giá trị của AFP tham chiếu của nhà sản xuất.
- Xét nghiệm tỷ lệ AFP – L3(%) = [AFP – L3 / AFP toàn phần] \* 100.
- Giá trị tham chiếu của AFP – L3 của nhà sản xuất là 10%.
- Giá trị tham chiếu của PIVKA – II của nhà sản xuất là 40 mAU/ml.

### ***Bước 2: Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan***

Để chẩn đoán xác định bệnh nhân UTBMTBG, chúng tôi tiến hành các nội dung:

- Chụp CLVT/CHT ổ bụng có tiêm thuốc: chụp gan 3 pha đánh giá hình ảnh u gan về số lượng, kích thước, vị trí, tình trạng hệ thống mạch máu trong gan, shunt động – tĩnh mạch trong gan, xâm lấn, di căn. Hình ảnh điển hình của UTBMTBG là ngấm thuốc cản quang mạnh thì động mạch, thải trừ thuốc nhanh ở thì tĩnh mạch cửa và thì muộn. Đánh giá huyết khối tĩnh mạch cửa: thể hiện trên chụp cắt lớp bằng dạng sóng động mạch sức cản thấp gợi ý huyết khối do u.

- Xác định khối u gan có tính chất điển hình trên cộng hưởng từ:

- + Tăng tín hiệu trên hình ảnh T2W: UTBMTBG điển hình tăng tín hiệu trên hình ảnh T2W.

- + Giảm tín hiệu trên hình ảnh T1W: UTBMTBG thường giảm tín hiệu trên hình ảnh T1W.

- + Ngấm thuốc thì động mạch.

+ Thải thuốc: Hình ảnh giảm tín hiệu so với nhu mô gan xung quanh ở thì tĩnh mạch cửa và thì muộn được gọi là thải thuốc, có độ đặc hiệu 95 – 96 % chẩn đoán UTBMTBG

- Hình ảnh CHT của u máu gan:

+ Trên khối T1-WI, khối giảm tín hiệu so với nhu mô gan, ranh giới rõ, dạng thùy.

+ Trên khối T2-WI, khối tăng tín hiệu rõ, dạng thùy

+ Sau tiêm thuốc cản quang từ: Ngấm thuốc dạng nốt sớm ngoại vi, hướng tâm và đầy thuốc hoàn toàn hoặc không hoàn toàn ở thì muộn.

- Sinh thiết gan để chẩn đoán xác định trong trường hợp nghi ngờ.

***Bước 3: Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng kết hợp 2 phương pháp nút mạch và đốt sóng cao tần***

- Kỹ thuật nút mạch

+ Chuẩn bị bệnh nhân: Ngừng ăn trước can thiệp 6h, bệnh nhân được giải thích về phương pháp điều trị, đặt đường truyền tĩnh mạch, mắc monitor theo dõi huyết áp, nhịp thở, nhịp tim và điện tâm đồ, chuẩn bị máy DSA Advant X của hãng Philip và các dụng cụ khác.

+ Các bước tiến hành nút mạch: Sát khuẩn vùng chọc động mạch đùi, phủ toan vô khuẩn, gây tê tại chỗ bằng Lidocain 2% (4ml), => Chọc động mạch đùi theo phương pháp Seidinger, luồn sheath 5F hoặc 6F vào động mạch đùi => Luồn microcatheter 3F đồng trục chụp động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên, động mạch dưới hoành để tìm nhánh cấp máu cho khối u => Luồn chọn lọc microcatheter 2.0→ 2.7F vào đến nhánh mạch phân thùy chứa khối u (chọc lọc) hoặc đến nhánh mạch cấp máu cho khối u (siêu chọn lọc) => Trộn hóa chất 1 lọ Famarubicin 50mg với 3ml thuốc cản quang (Xenetic) và 1 lượng lipiodol vừa đủ 10ml hỗn dịch => Bơm hỗn dịch vào khối u cho đến khi khối u ngấm đầy thuốc hoặc có luồng trào ngược vào tĩnh mạch cửa => Bơm tắc mạch bằng spongel hoặc không.

- Kỹ thuật đốt sóng cao tần

+ Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được giải thích về phương pháp điều trị, đặt đường truyền tĩnh mạch, lắp máy monitor theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, SpO<sub>2</sub>, sát khuẩn vùng chọc kim. Dán 1 đến 2 pads tản nhiệt vào hai đùi của bệnh nhân theo khuyến cáo của nhà sản xuất với từng loại kim. Vô cảm tiền mê bằng Seduxen 10mg x 01 ống, tiêm tĩnh mạch kết hợp gây tê tại chỗ bằng Lidocain 2% x 02 ống, theo cách tịnh tiến từng lớp vào đến bao gan.

+ Chuẩn bị máy RFA (Máy The New Cool-tip RFA System E Series 2011 sản xuất tại Mỹ) và các phương tiện khác.

+ Các bước tiến hành đốt sóng cao tần: Chọn kim đốt tùy theo kích thước phần cần đốt của u, các thông số thường dùng như sau: năng lượng 150-200 W; thời gian đốt ít nhất là 10 phút, thường đốt trong 12-16 phút; nhiệt độ đích ít nhất phải quá 60 độ => Chọc kim dưới hướng dẫn của siêu âm đơn thuần hoặc siêu âm phối hợp CLVT hoặc DSA vào trung tâm khối u hoặc trung tâm vùng lắng đọng thuốc kềm của khối u sau nút mạch sau đó hệ thống đốt được bật trong khoảng 10-12 phút => Cuối cùng, đốt đường ra được thực hiện nhằm tránh chảy máu và tránh tái phát u trên đường chọc, nhiệt độ đích để đốt đường ra là trên 85 độ => Kết thúc thủ thuật, có thể thực hiện RFA lần hai hoặc lần ba nếu cần.

+ Trình tự tiến hành TACE hay RFA: Đốt sóng cao tần qua da (percutaneous radiofrequency ablation- percutaneous RFA) được thực hiện sau TACE khoảng 1 tháng dưới hướng dẫn siêu âm đơn thuần, siêu âm phối hợp DSA hoặc CLVT. Chúng tôi chọn thời gian sau nút mạch hóa chất là trong vòng 1 tháng vì điều kiện của bệnh nhân nói chung khó chấp nhận cả 2 thủ thuật trong thời gian ngắn, mặt khác dựa theo các nghiên cứu trước các tác giả cũng tiến hành trong khoảng thời gian dưới 1 tháng và đạt được hiệu quả tốt.

- Theo dõi bệnh nhân

+ Siêu âm kiểm tra ổ bụng ngay sau khi đốt sóng cao tần để đánh giá các biến chứng ngay như chảy máu dưới bao gan, chảy máu ổ bụng và tràn dịch màng phổi.

+ Theo dõi các biến chứng nhẹ: Nếu bệnh nhân đau ít chỉ cần theo dõi, đau vừa và đau nhiều cần thuốc giảm đau. Nếu không đỡ cần tìm nguyên nhân gây đau và điều trị. Sử dụng thuốc hạ sốt khi sốt  $> 38.5^{\circ}\text{C}$ , nếu sốt quá 3 ngày cần tìm nguyên nhân (nhiễm khuẩn, áp xe gan ...).

+ Chụp XQ phổi đánh giá biến chứng tràn dịch, tràn khí màng phổi nếu bệnh nhân có triệu chứng như khó thở và thở nhanh.

+ Siêu âm và chụp CLVT ổ bụng đánh giá các biến chứng sớm khi bệnh nhân có triệu chứng đau kéo dài hoặc sốt kéo dài như chảy máu ổ bụng, viêm phúc mạc, áp xe gan, tụ máu dưới bao gan, thủng túi mật, thủng ruột và thủng cơ hoành.

+ Sau TACE, hay RFA, việc theo dõi điện tâm đồ định kỳ được tiếp tục trong 24 giờ và thở oxy lưu lượng thấp. Truyền nước và điện giải, phòng ngừa chống nhiễm trùng, bảo vệ gan, giảm vàng da, thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa, thuốc nhuận tràng, và hỗ trợ dinh dưỡng cũng được sử dụng sau khi điều trị.

#### ***Bước 4: Theo dõi dọc sau điều trị***

+ Trong nghiên cứu chúng tôi, liệu pháp kháng virus được sử dụng cho tất cả các bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B.

+ Xét nghiệm chức năng gan và thận, điện giải máu, xét nghiệm máu thường quy và các dấu hiệu ung thư bao gồm AFP, AFPL3, PIVKA II, được định lượng 3, 6 tháng sau RFA.

+ Nếu khối u gan chưa phá hủy hết hoặc xuất hiện ổ tổn thương mới, một đợt TACE + RFA thứ hai, tùy thuộc vào tình trạng của ung thư còn lại.

+ Nếu khối u được phá hủy hoàn toàn, việc khám định kỳ được thực hiện 3 tháng một lần.

+ Thời gian theo dõi: Điều trị tại viện, sau 3 tháng, sau 6 tháng. Bệnh nhân được theo dõi bằng cách hẹn khám lại, tiến hành làm các xét nghiệm, phương pháp chẩn đoán hình ảnh để đánh giá hiệu quả điều trị, biến chứng, tiên lượng.

+ Số liệu của bệnh nhân được ghi chép theo mẫu bệnh án nghiên cứu chung.

## 2.6. Biến số nghiên cứu

STT	Biến số	Chỉ số	Phân loại	Phương pháp thu thập
<b>Mục tiêu 1. Khảo sát giá trị các phương pháp cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát</b>				
1.	Tuổi	TB ± SD	Rời rạc	Phỏng vấn
2.	Giới	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
3.	Thời gian nằm viện	TB ± SD	Rời rạc	
4.	Tiền sử mắc bệnh bản thân	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
5.	Tiền sử mắc bệnh gia đình	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
6.	Yếu tố nguy cơ	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
7.	Lý do vào viện	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
8.	Triệu chứng lâm sàng	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	Trích xuất từ hồ sơ
9.	Triệu chứng thực thể	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
10.	Bạch cầu (G/l)	TB ± SD	Rời rạc	
11.	Hemoglobin (g/l)	TB ± SD	Rời rạc	
12.	Tiểu cầu (G/l)	TB ± SD	Rời rạc	
13.	Prothrombin (%)	TB ± SD	Rời rạc	
14.	Albumin (g/l)	TB ± SD	Rời rạc	
15.	GOT (U/l)	TB ± SD	Rời rạc	
16.	GPT (U/l)	TB ± SD	Rời rạc	
17.	Bilirubin TP	TB ± SD	Rời rạc	

STT	Biến số	Chỉ số	Phân loại	Phương pháp thu thập
	( $\mu\text{mol/l}$ )			
18.	GPT (U/l)	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
19.	Bilirubin TP ( $\mu\text{mol/l}$ )	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
20.	AFP (ng/ml)	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
21.	AFP-L3 (%)	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
22.	PIVKA II (mAU/ml)	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
	<i>Siêu âm bụng</i>			
	-Hình ảnh giảm âm	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
	-Hình ảnh tăng âm	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
	-Hỗn hợp âm	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
23.	-Vị trí khối u	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	Trích xuất từ hồ sơ
	-Số lượng u	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Tình trạng xâm lấn TMC	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
	-Kích thước khối u	TB $\pm$ SD	Rời rạc	
	<i>Đặc điểm phim CLVT/CHT</i>	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
24.	-Có tính chất điển hình của UTBMTBG	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Không có tính chất điển hình của	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	

STT	Biến số	Chỉ số	Phân loại	Phương pháp thu thập
	UTBMTBG			Trích xuất từ hồ sơ
	-Hình ảnh giảm tỷ trọng	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Hình ảnh tăng tỷ trọng	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Tỷ trọng hỗn hợp	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Vị trí khối u	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Số lượng u	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Tình trạng xâm lấn TMC	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
	-Kích thước khối u	TB ± SD	Rời rạc	
25.	GALAD	TB ± SD	Rời rạc	
26.	BALAD	TB ± SD	Rời rạc	
27.	Giải phẫu bệnh	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	Trích xuất từ hồ sơ
<b>Mục tiêu 2: Đánh giá giá trị AFP- L3, PIVKA II trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan bằng phương pháp nút mạch hóa chất, đốt sóng cao tần</b>				
1.	Phương pháp điều trị	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
2.	Số lần điều trị	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
3.	Thời gian điều trị	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
4.	Kết quả sau điều trị	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
5.	Thời gian theo dõi	TB ± SD	Rời rạc	

STT	Biến số	Chỉ số	Phân loại	Phương pháp thu thập
6.	Thời gian sau khi xuất viện đến hiện tại	TB $\pm$ SD	Rời rạc	Trích xuất từ hồ sơ
7.	Đặc điểm khối u	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
8.	Đáp ứng mRECIST	Số lượng, tỷ lệ %	Danh mục	
9.	Tình trạng đáp ứng theo AFP (ng/ml)	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
10.	Tình trạng đáp ứng theo AFP-L3 (%)	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
11.	Tình trạng đáp ứng theo PIVKA II (mAU/ml)	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	
12.	Phân loại ALBI	Số lượng, tỷ lệ %	Thứ bậc	
13.	Phân loại GALAD	Số lượng, tỷ lệ %	Thứ bậc	
14.	Phân loại BALAD	Số lượng, tỷ lệ %	Thứ bậc	
15.	Phân loại đáp ứng điều trị theo JSH	Số lượng, tỷ lệ %	Nhị phân	

Bệnh nhân được chẩn đoán:

- Viêm gan B:
  - + Không có tiền sử đã và đang sử dụng rượu,
  - + Anti HCV âm tính,
  - + Không có hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm,
  - + Các dấu ấn viêm gan tự miễn âm tính.
- Viêm gan C:
  - + Không có tiền sử đã và đang sử dụng rượu,
  - + HBsAg âm tính,



- + Không có hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm,
- + Các dấu ấn viêm gan tự miễn âm tính.
- Viêm gan rượu:
  - + Điểm AUDIT >8,
  - + Lượng rượu uống được tính theo gam và bệnh nhân có thời gian sử dụng rượu >60g/ngày với nam, 40g/ngày với nữ trong thời gian hơn 10 năm.
  - + HBsAg âm tính, anti HCV âm tính
  - + Các dấu ấn viêm gan tự miễn âm tính.

**Bảng 2.1. Thang điểm AUDIT [101]**

<b>Điểm</b>	<b>Vùng mức độ sử dụng</b>	<b>Chỉ định</b>
0-3: Nữ giới 0-4: Nam giới	<b>I – Nguy cơ thấp</b> (Nguy cơ các vấn đề về sức khỏe liên quan đến rượu bia thấp)	Giáo dục tổng quát
4-12: Nữ giới 5-14: Nam giới	<b>II – Nguy cơ</b> (Nguy cơ các vấn đề về sức khỏe liên quan đến rượu bia gia tăng)	Can thiệp ngắn
13-19: Nữ giới 15-19: Nam giới	<b>III – Có hại</b> (Nguy cơ các vấn đề về sức khỏe liên quan đến rượu bia gia tăng và có rối loạn sử dụng rượu bia mức nhẹ hoặc trung bình)	Can thiệp ngắn hoặc chuyển gửi điều trị
20+: Nam giới 20+: Nữ giới	<b>IV - Nghiêm trọng</b> (Nguy cơ các vấn đề về sức khỏe liên quan đến rượu bia gia tăng và có rối loạn sử dụng rượu bia từ trung bình đến nặng)	Chuyên gửi điều trị

**Bảng 2.2. Bảng phân loại Child-Pugh năm 1973 [102]**

Tiêu chuẩn đánh giá	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Cổ trướng	Không	Ít vừa	Cặng
Hội chứng não gan	Giai đoạn 0	Giai đoạn 1,2	Giai đoạn 3,4
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
Billirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	<35	35-50	>50
Tỷ lệ prothrombin (%)	54-100	44-54	<44

- Child A: 5-7 điểm
- Child B: 7-9 điểm
- Child C: >9 điểm

**Bảng 2.3. Bảng phân loại giai đoạn ung thư gan theo Barcelona [102]**

Giai đoạn BCLC	Điểm toàn trạng(PS)	Đặc điểm khối u	Phân loại Child - Pugh
0 (Rất sớm)	0	1 khối <2cm	Không TALTMC & Bil bình thường
A1 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	Không TALTMC & Bil bình thường
A2 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	TALTMC & Bil bình thường
A3 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	TALTMC & Bil tăng
A4 (Sớm)	0	2 hoặc 3 khối, mỗi khối < 3cm	A – B
B (Trung bình)	0	Khối lớn hoặc nhiều khối	A – B
C (Muộn)	1 – 2	Xâm lấn TMC hoặc hạch hoặc di căn xa	A – B
D (Cuối)	3 - 4	Bất kì điểm nào ở trên	C

❖ **Phân loại thang điểm ALBI [103]:**

Albumin-Bilirubin là một chỉ số mới đánh giá chức năng gan, bằng hồi quy đa biến. Phương trình cho phép dự báo tuyến tính như sau:

$$\text{ALBI score} = (\log_{10} \text{bilirubin} \times 0,66) + (\text{albumin} \times (-0,085))$$

[Bilirubin đơn vị  $\mu\text{mol} / \text{L}$  và albumin theo  $\text{g} / \text{L}$ ]

Chia thành 3 nhóm:

ALBI-1 ( $\leq -2.60$ ): Nguy cơ thấp

ALBI-2 ( $> -2.60$  đến  $-1.39$ ): Nguy cơ trung bình

ALBI-3 ( $> -1.39$ ): Nguy cơ cao

❖ **Mô hình GALAD [50], [104]:**

Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và DCP cộng thêm với giới tính (Gender) và tuổi (Age), sử dụng phương trình sau:

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

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

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

Ngưỡng cut off chẩn đoán UTBMTBG theo Nhật bản 1,93 [105].

❖ **Mô hình BALAD [50]:**

Mô hình BALAD dùng để đánh giá thời gian sống sót (tính bằng tháng) của bệnh nhân UTBMTBG. BALAD được tính toán dựa trên 5 thông số gồm AFP, AFP-L3, PIVKA-II, Bilirubin và Albumin huyết thanh, theo phương trình:

$$Z = (0,02 \times ([\text{AFP}] - 2,57) + 0,012 \times ([\text{AFP-L3}] - 14,19) + 0,19 \times (\ln[\text{DCP}] - 1,93) + 0,17 \times ([\text{BIL}]^{1/2} - 4,50) - 0,09 \times ([\text{ALB}] - 35,11))$$

Theo phương trình ở mô hình BALAD, để tạo ra 4 nhóm tiên lượng, các điểm cut-off được áp dụng cho yếu tố dự đoán tuyến tính là Z

BALAD 4: Z lớn hơn 0,24 (rủi ro mức 4, cao)

BALAD 3: Z từ 0,24 đến lớn hơn -0,91 (rủi ro mức 3)

BALAD 2: Z từ -0,91 đến lớn hơn -1,74 (rủi ro mức 2)

BALAD 1: Z từ -1,74 trở xuống (rủi ro mức 1, thấp)

❖ **Phân loại mRECIST [7]:**

Hiện nay, theo khuyến cáo của Hiệp hội gan mật Châu Âu sẽ căn cứ vào vùng mô u còn ngấm thuốc để đánh giá là còn mô u và vùng không ngấm thuốc phản ánh sự hoại tử của mô - tiêu chuẩn mRECIST. Theo đó, cụ thể sẽ có 4 mức độ đáp ứng với điều trị khi đánh giá tổn thương đích như sau:

+ Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

+ Đáp ứng một phần (partial response - PR): giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch).

+ Bệnh giai đoạn ổn định (stable disease - SD): giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiến triển.

+ Bệnh tiến triển (progressive disease - PD): tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc).

- Với các tổn thương khác không phải tổn thương đích, chia làm 3 mức độ:

+ Đáp ứng hoàn toàn (CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

+ Đáp ứng không hoàn toàn hoặc ổn định (Incomplete response- PR, stable disease - SD): vẫn tồn tại ngấm thuốc thì động mạch trong 1 hoặc nhiều hơn các tổn thương không phải tổn thương đích.

+ Bệnh tiến triển (PD): xuất hiện 1 hoặc nhiều tổn thương mới và/hoặc các tổn thương không phải tổn thương đích tiếp tục tiến triển.

Cũng theo tiêu chuẩn mRECIST, những trường hợp như sau cần làm theo hướng dẫn:

+ Khi có dịch màng phổi hoặc dịch ổ bụng: cần làm chẩn đoán tế bào học để xác định sự có mặt của tế bào ác tính trong các dịch này, nếu có thì đây là giai đoạn tiến triển.

+ Hạch ở vùng rốn gan: các hạch được coi là ác tính khi đường kính nhỏ nhất là 2cm. Huyết khối tĩnh mạch cửa: được xếp vào nhóm tổn thương không phải tổn thương đích.

+ Xuất hiện khối mới: Được định nghĩa khi đường kính lớn nhất là 1cm và có tính chất ngấm thuốc điển hình của UTBMTBG.

**❖ Đánh giá đáp ứng điều trị theo AFP, AFPL3, PIVKA2 (Theo Riaz và cộng sự [106]):**

- Đánh giá đáp ứng của nồng độ AFP:

+ Có đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ AFP giảm trên 50% so với AFP trước điều trị.

+ Không đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ AFP giảm < 50% so với AFP trước điều trị.

- Đánh giá đáp ứng của nồng độ AFP-L3:

+ Có đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ AFP-L3 giảm trên 50% so với AFP-L3 trước điều trị.

+ Không đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ AFP-L3 giảm < 50% so với AFP-L3 trước điều trị.

- Đánh giá đáp ứng của nồng độ PIVKA-II:

+ Có đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ PIVKA-II giảm trên 50% so với PIVKA-II trước điều trị.

+ Không đáp ứng: sau 3 tháng nồng độ PIVKA-II giảm < 50% so với PIVKA-II trước điều trị.

- Bệnh nhân có đáp ứng sinh hóa hoàn toàn được định nghĩa khi có đáp ứng với cả 3 dấu ấn khối u.

❖ **Phân loại của Hội gan mật Nhật Bản 2014 đã đưa ra tiêu chuẩn đánh giá TACE thất bại/kháng trị bao gồm [105]:**

- Tồn thương khối u
  - + Tồn thương trong gan: Có hơn hai khối không hoại tử hoàn toàn (động lipiodol <50%) trên phim chụp cắt lớp vi tính sau điều trị TACE 4 hoặc 12 tuần hoặc.
  - + Có tồn thương mới trên phim chụp CLVT sau điều trị TACE 4-12 tuần.
- Về dấu ấn khối u: Tiếp tục tăng các dấu khối u sau điều trị TACE mặc dù không thấy tồn thương mới xuất hiện trên chẩn đoán hình ảnh.
- Có xâm lấn mạch máu. Có di căn ngoài gan. Dấu ấn ung thư: tiếp tục tăng ngay sau khi TACE.
- Có di căn ngoài gan.

## 2.7. Phương pháp tính toán

**2.7.1 Phương pháp tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính**

	Có bệnh	Không bệnh	Tổng
Xét nghiệm (+)	A	B	a + b
Xét nghiệm (-)	C	D	c + d
Tổng	a + c	b + d	a + b + c + d

- Độ nhạy của xét nghiệm = Số bệnh nhân mắc bệnh dương tính / (Số bệnh nhân xét nghiệm dương tính + Số bệnh nhân xét nghiệm âm tính).

- Độ đặc hiệu của xét nghiệm = Số bệnh nhân không mắc bệnh âm tính / (Số bệnh nhân không mắc bệnh âm tính + Số bệnh nhân không mắc bệnh dương tính).

- Giá trị dự đoán dương tính = Số bệnh nhân mắc bệnh dương tính xét nghiệm / (Số bệnh nhân xét nghiệm bệnh dương tính + số bệnh nhân không mắc bệnh xét nghiệm dương tính).

- Giá trị dự đoán âm tính = Số bệnh nhân không mắc bệnh xét nghiệm âm tính / (Số bệnh nhân không mắc bệnh xét nghiệm dương tính + Số bệnh nhân không mắc bệnh xét nghiệm âm tính).

### 2.7.2. Phương pháp tính thời gian sống thêm

Tính thời gian sống được tính bằng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan – Meier: Kaplan-Meier là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tích xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện các sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan- Meier:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tiến triển):

$$P_i = (N_i - D_i) / N_i$$

Trong đó:

$P_i$  : Xác suất sống thêm (toàn bộ, không tiến triển)

$N_i$ : Số bệnh nhân còn sống hoặc sống bệnh không tiến triển tại thời điểm  $i$

$D_i$ : Số bệnh nhân chết hoặc sống bệnh không tiến triển tại thời điểm  $i$

Xác suất sống thêm tích lũy (toàn bộ, không tiến triển) theo Kaplan-Meier:

$$S_{ti} = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$$

### 2.7.3. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi thu thập được tiến hành xử lý qua các bước như sau:
  - + Làm sạch: kiểm tra tính đầy đủ, logic, và hợp lệ của các phiếu điều tra trước khi nhập.
  - + Tạo biểu mẫu nhập liệu, mã hóa các biến số và nhập liệu bằng phần mềm SPSS 22.
  - + Kiểm tra số liệu: kiểm tra lại các giá trị missing và các giá trị bất thường. Kết quả cho thấy 100% các biến số đều đầy đủ và không có giá trị bất thường.
- Phân tích số liệu:
  - + Thống kê mô tả được áp dụng.

+ Thống kê suy luận bằng các test thống kê đối với biến định lượng là *Mann – Whitney test* và *Kruskal Wallis test* được áp dụng; với biến định tính chúng tôi sử dụng *fisher's exact test*.

+ Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### **2.7.4. Sai số và cách khống chế**

- Sai số trong quá trình theo dõi: Để khắc phục tình trạng này, chúng tôi hẹn bệnh nhân khám lại sau 3 tháng và 6 tháng, tiến hành thu thập những thông tin cần thiết của bệnh án nghiên cứu, giữ liên lạc với bệnh nhân, người nhà bệnh nhân để nắm được thông tin cần thiết.

- Sai số do từ chối tham gia nghiên cứu: Để khắc phục tình trạng này chúng tôi đã giải thích rõ về nội dung và mục tiêu nghiên cứu cho từng đối tượng.

- Sai số do nhập liệu: Trong quá trình nhập liệu có thể xảy ra sai sót. Chúng tôi đã khắc phục vấn đề này bằng cách thiết kế bộ công cụ nhập liệu bằng phần mềm SPSS với các thuật toán để khống chế những sai sót không đáng có. Sau khi hoàn thành nhập liệu, chúng tôi đã tiến hành làm sạch số liệu bằng cách kiểm tra những giá trị bất thường trong bộ số liệu. Hơn thế nữa, chúng tôi đã kiểm tra ngẫu nhiên 10% số trường hợp để đảm bảo tính chính xác của nhập liệu.

#### **2.8. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức nghiên cứu của trường Đại học Y Hà Nội và được sự đồng ý của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, khoa ung bướu bệnh viện Bạch Mai.

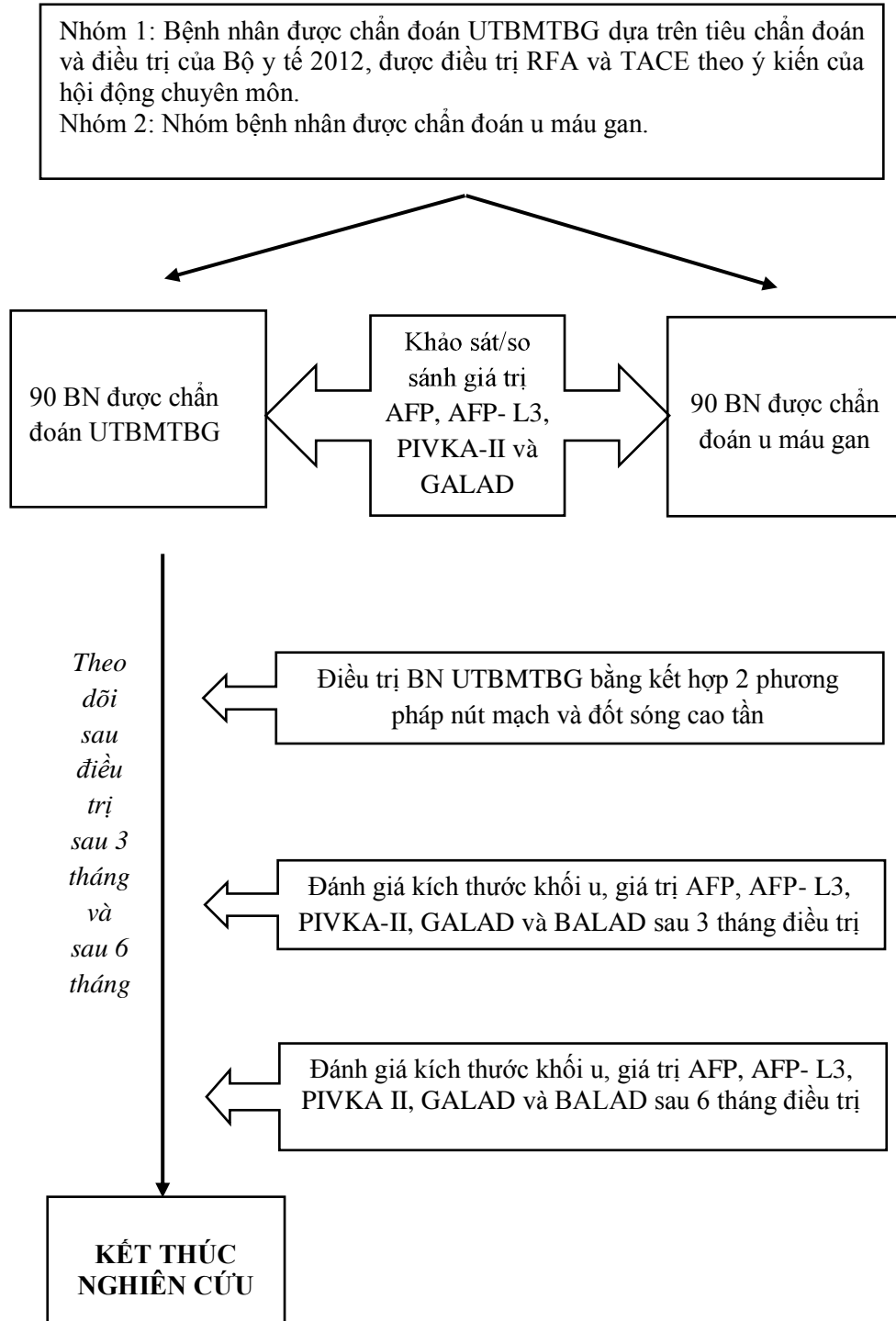
- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích của nghiên cứu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Các thông tin và số liệu này chỉ nhằm mục đích phục vụ cho nghiên cứu, kết quả nghiên cứu chỉ sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu, không sử dụng cho các mục đích khác. Kết quả được công bố tổng hợp và không cung cấp thông tin định danh cá nhân.



## 2.9. Sơ đồ nghiên cứu

**Hình 2.6. Sơ đồ nghiên cứu**



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

*Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu*

Nhóm tuổi	UTBMTBG (N =90)		U máu gan (N = 90)		p
	Số BN	%	Số BN	%	
≤50 tuổi	9	10,0	49	54,4	<0,05*
51 – 60 tuổi	29	32,2	20	22,2	>0,05*
61 – 70 tuổi	36	40,0	16	17,8	<0,05*
>70 tuổi	16	17,8	5	5,6	<0,05*
Tổng	90	100	90	100	
TB±SD	61,9±9,9		48,3±13,7		<0,05**

\* *Chi-squared test* \*\* *Mann – Whitney test*

**Nhận xét:**

Phần lớn bệnh nhân trong nhóm UTBMTBG trên 50 tuổi (90,0%). Trong khi đó, bệnh nhân trong nhóm u máu gan phần lớn dưới 50 tuổi (54,4%). Có sự khác biệt về nhóm tuổi giữa nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan ( $p < 0,05$ ).

Có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm UTBMTBG (61,9±9,9) và nhóm u máu gan (48,3±13,7) ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.2. Đặc điểm về giới tính của đối tượng nghiên cứu**

Giới tính	UTBMTBG (N =90)		U máu gan (N =90)		p
	Số BN	%	Số BN	%	
Nam	82	91,1	34	37,8	<b>&lt;0,05*</b>
Nữ	8	8,9	56	62,2	
Tổng	90	100	90	100	

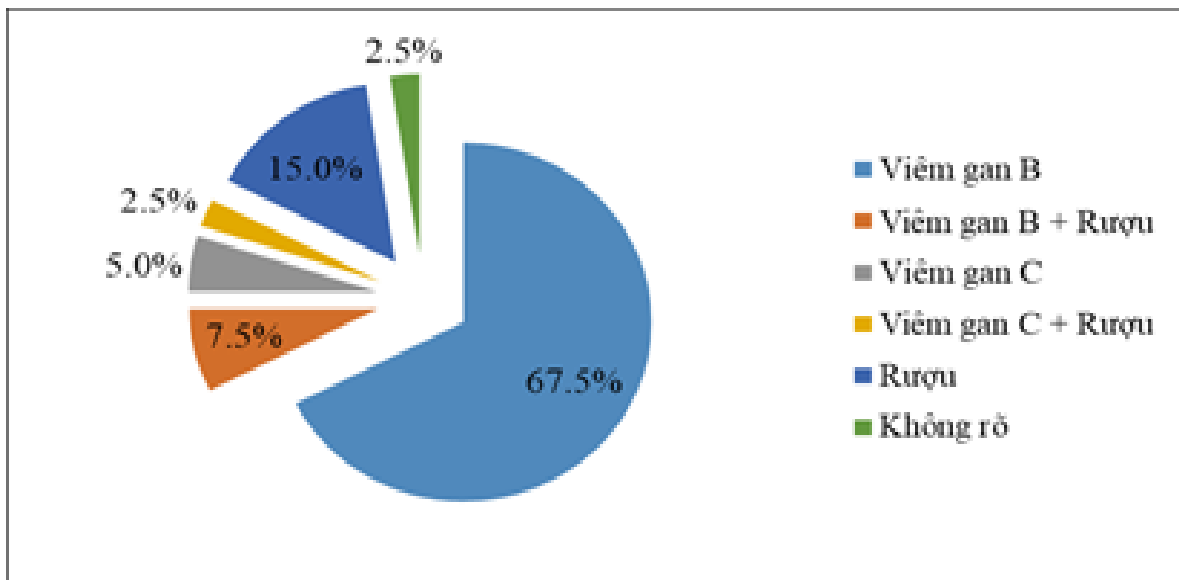
\* *Chi-squared test*

**Nhận xét:**

Tỷ lệ bệnh nhân là nam trong nhóm UTBMTBG (91,1%) cao hơn đáng kể so với tỷ lệ bệnh nhân là nam trong nhóm u máu gan (37,8%). Sự khác biệt về giới giữa nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**3.1.2. Đặc điểm lâm sàng**

**3.1.2.1. Các yếu tố nguy cơ**

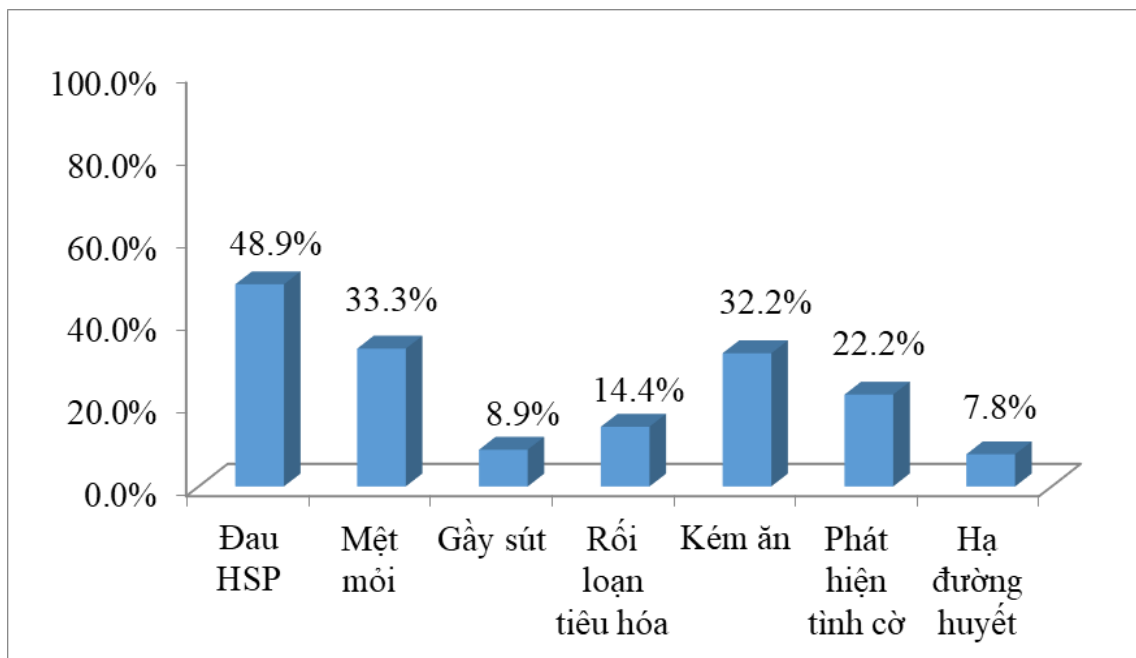


**Biểu đồ 3.1. Các yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu**

**Nhận xét:**

Trong nhóm bệnh nhân UTBMTBG, các yếu tố nguy cơ bao gồm:

- + 67,5% NB có viêm gan B.
- + 15,0% NB sử dụng rượu.
- + 7,5% NB viêm gan B và sử dụng rượu.
- + 5,0% NB viêm gan C.
- + 2,5% NB viêm gan C và sử dụng rượu.

**3.1.2.2. Triệu chứng lâm sàng**

**Biểu đồ 3.2. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân UTBMTBG**

**Nhận xét:**

Triệu chứng cơ năng của nhóm bệnh nhân UTBMTBG bao gồm:

- + 48,9% BN có đau hạ sườn phải.
- + 33,3% BN mệt mỏi. 32,2% NB kém ăn.
- + 14,4% BN rối loạn tiêu hóa.
- + 8,9% BN gầy sút.

**Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể của bệnh nhân UTBMTBG**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số BN(N=90)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Gan to	31	34,4
Lách to	36	40,0
Cổ chướng	7	7,8
Phù	3	3,3
Vàng da	1	1,1
Xuất huyết dưới da	2	2,2

**Nhận xét:**

Triệu chứng thực thể của nhóm bệnh nhân UTBMTBG bao gồm:

- + 40,0% BN có lách to.
- + 34,4% BN có gan to.
- + 7,8% BN có cổ chướng.
- + 3,3% BN có phù.
- + 2,2% BN có xuất huyết dưới da.

**3.1.3. Đặc điểm về một số xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân UTBMTBG****Bảng 3.4. Một số xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân UTBMTBG**

<b>Các chỉ số XN</b>	<b>Giá trị nhỏ nhất</b>	<b>Giá trị lớn nhất</b>	<b>X±SD</b>
Bạch cầu (G/l)	3,39	44,0	7,88±4,72
Hồng cầu (T/l)	3,5	6,7	4,73±0,61
Hemoglobin (g/l)	96,0	184,0	142,51±15,60
Tiểu cầu (G/l)	57,3	750	208,87±113,76
Prothrombin (%)	45,0	110,0	81,92±13,16
Albumin (g/l)	11,6	47,5	37,40±6,54
GOT (U/l)	10,0	235,0	54,33±36,07
GPT (U/l)	13,0	199,0	47,68±28,83
Bilirubin TP (µmol/l)	5,6	85	18,47±11,39

**Nhận xét:**

Giá trị cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân UTBMTBG:

- + Giá trị bạch cầu trung bình là  $7,88 \pm 4,72$  (G/l).
- + Giá trị hồng cầu trung bình là  $4,73 \pm 0,61$  (T/l).
- + Giá trị hemoglobin trung bình là  $142,51 \pm 15,60$  (g/l).
- + Giá trị tiểu cầu trung bình là  $208,87 \pm 113,76$  (G/l).
- + Giá trị prothrombin trung bình là  $81,92 \pm 13,16$  %.
- + Giá trị albumin trung bình là  $37,40 \pm 6,54$  (g/l).
- + Giá trị GOT trung bình là  $54,33 \pm 36,07$  (U/l).
- + Giá trị GPT trung bình là  $47,68 \pm 28,83$  (U/l).
- + Giá trị Bilirubin TP trung bình là  $18,47 \pm 11,39$  ( $\mu\text{mol/l}$ ).

**Bảng 3.5. Phân loại bệnh nhân theo mức độ suy gan**

Mức độ suy gan	Số BN	Tỷ lệ (%)
Không có suy gan	5	5,6
Child Pugh A	73	81,1
Child Pugh B	9	10,0
Child Pugh C	3	3,3
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

Đánh giá mức độ suy gan, phần lớn bệnh nhân có mức độ suy gan ở giai đoạn Child Pugh A (81,1%). Có 10,0% bệnh nhân ở giai đoạn Child Pugh B và có 3,3% bệnh nhân ở giai đoạn Child Pugh C.

**Bảng 3.6. Phân loại bệnh nhân theo giai đoạn BCLC**

<b>Giai đoạn BCLC</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Giai đoạn 0	2	2,2
Giai đoạn A	39	43,3
Giai đoạn B	41	45,6
Giai đoạn C	5	5,6
Giai đoạn D	3	3,3
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

Theo phân loại giai đoạn BCLC, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn A (43,3%) và giai đoạn B (45,6%). Có 5,6% bệnh nhân ở giai đoạn C, 3,3% bệnh nhân ở giai đoạn D, và 2,2% bệnh nhân ở giai đoạn 0.

**Bảng 3.7. Phân loại bệnh nhân theo thang phân loại ALBI**

<b>ALBI</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
1	39	43,3
2	45	50,0
3	6	6,7
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

Theo phân loại ALBI, một nửa bệnh nhân UTBMTBG ở giai đoạn ALBI 2 (50,0%). Có 43,4% bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 1-mức độ tiên lượng chức năng gan tốt và có 6,7% bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 3-mức độ tiên lượng rất kém.

**Bảng 3.8. Đánh giá chức năng gan của bệnh nhân UTBMTBG theo mức độ suy gan và ALBI**

Mức độ suy gan \ ALBI	ALBI 1		ALBI2		ABLI 3		Tổng	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Không suy gan	3	60,0	2	40,0	0	0	5	100
Child Pugh A	36	49,3	35	49,9	2	2,7	73	100
Child Pugh B	0	0,0	7	77,8	2	22,2	9	100
Child Pugh C	0	0,0	1	33,3	2	66,7	3	100

**Nhận xét:**

Ở BN UTBMTB suy gan Child A, vẫn có 49,3% ALBI1, 49,9% ALBI2 và 2,7% ALBI 3. Trái lại ở BN UTBMTB suy gan Child B chỉ có 77,8% ALBI2 và 22,2% ALBI3. Ở BN UTBMTB suy gan Child C chỉ có 1 trường hợp ALBI2 (33,3%) và 2 trường hợp ALBI3 (66,7%) ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Đánh giá chức năng gan của bệnh nhân UTBMTBG theo BCLC và ALBI**

BCLC \ ALBI	ALBI 1		ALBI2		ABLI 3		Tổng	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Giai đoạn 0	2	100	0	0	0	0	2	100
Giai đoạn A	19	48,7	19	48,7	1	2,6	39	100
Giai đoạn B	15	36,6	23	56,1	3	7,3	41	100
Giai đoạn C	3	60,0	2	40,0	0	0	5	100
Giai đoạn D	0	0	1	33,3	2	66,7	3	100

**Nhận xét:**

Cả 2 bệnh nhân BCLC giai đoạn 0 đều ở giai đoạn ALBI 1.



Trong số 39 bệnh nhân BCLC giai đoạn A, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 1 và ALBI 2 là ngang nhau (48,7%), và có 2,6% bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 3.

Trong số 41 bệnh nhân BCLC giai đoạn B, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 2 (56,1%), có 36,6% bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 1, và 7,3% bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 3.

Trong số 5 bệnh nhân BCLC giai đoạn C, có 3 bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 1 (60,0%) và 2 bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 2 (40,0%).

Trong số 3 bệnh nhân BCLC giai đoạn D, có 1 bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 2 (33,3%) và 2 bệnh nhân ở giai đoạn ALBI 3 (66,7%).

#### 3.1.4. Các đặc điểm chung của khối u

**Bảng 3.10. Đặc điểm của khối u ở bệnh nhân UTBMTBG**

Đặc điểm u gan		Số BN (N = 90)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy phải	76	84,4
	Thùy trái	10	11,2
	Cả 2 thùy	4	4,4
Số lượng u	1 khối	62	68,9
	2 khối	22	24,4
	>3 khối	6	6,7
Xâm lấn TMC (huyết khối nhánh)	Có	5	5,6
	Không	85	94,4
Kích thước khối u	<2 cm	3	3,3
	2-5 cm	32	35,6
	5 - 10 cm	42	46,7
	>10cm	13	14,4

**Nhận xét:**

Theo vị trí khối u, phần lớn bệnh nhân có khối u ở thùy phải, chiếm tỷ lệ 84,4%.

Theo số lượng u, phần lớn bệnh nhân có một khối u, chiếm tỷ lệ 68,9%.

Có 5 bệnh nhân có xâm lấn TMC, chiếm tỷ lệ 5,6%.

Theo kích thước khối u, có 46,7% bệnh nhân có kích thước khối u từ 5 đến 10 cm, có 35,6% bệnh nhân có kích thước khối u từ 2 đến 5 cm, có 14,4% bệnh nhân có kích thước khối u trên 10 cm, và 3,3% bệnh nhân có kích thước khối u dưới 2 cm.

**Bảng 3.11. Đặc điểm khối u trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh**

Phương pháp chẩn đoán hình ảnh		Số BN	Tỷ lệ (%)
Siêu âm (N=90)	Tăng âm	64	71,1
	Giảm âm	16	17,8
	Hỗn hợp âm	10	11,1
Chụp CLVT ổ bụng (N=26)	Không ngấm thuốc	1	3,8
	Ngấm thuốc không điển hình	10	38,5
	Ngấm thuốc điển hình	15	57,7
Chụp CHT ổ bụng (N=64)	Không ngấm thuốc	1	1,5
	Ngấm thuốc không điển hình	4	6,3
	Ngấm thuốc điển hình	59	92,2

**Nhận xét:**

Trên siêu âm, phần lớn bệnh nhân có hình ảnh tăng âm (71,1%), có 17,8% bệnh nhân có hình ảnh giảm âm, và có 11,1% bệnh nhân có hỗn hợp âm.

Với 90 BN nghiên cứu, có 26 BN được chụp CLVT bụng và 64 BN được chụp CHT đánh giá khối u trước can thiệp.

Trên phim chụp CLVT ổ bụng, có 57,7% bệnh nhân ngấm thuốc điển

hình, có 38,5% bệnh nhân ngấm thuốc không điển hình, và có 3,4% bệnh nhân không ngấm thuốc.

Trên phim chụp CHT ổ bụng, 92,2% bệnh nhân ngấm thuốc điển hình, có 6,3% bệnh nhân ngấm thuốc không điển hình, và có 1 trường hợp không ngấm thuốc (1,5%).

### 3.2. GIÁ TRỊ AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD TRONG CHẨN ĐOÁN UTBMTBG

#### 3.2.1. Giá trị các dấu ấn AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD trước điều trị

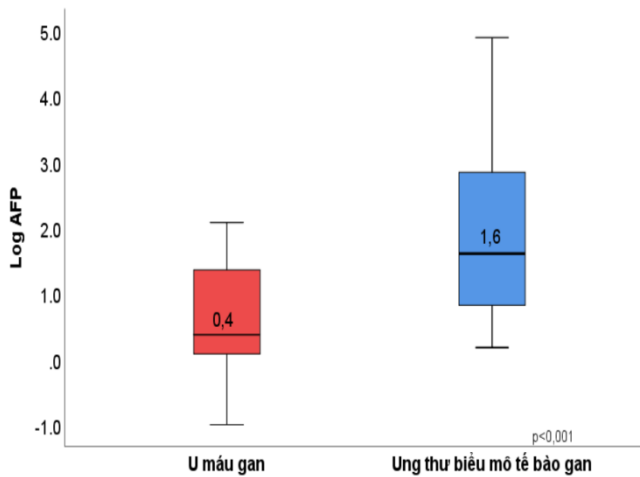
**Bảng 3.12. Giá trị nồng độ AFP, AFP-L3, PIVKA II và GALAD của 2 nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan**

	UTBMTBG (N =90 )	U máu gan (N=90)	p
AFP (ng/ml)	40,3(1,5 – 78165)	2,4(0,1 – 120)	<0,001*
AFP-L3 (%)	22,7(0,5 – 93,6)	0,5(0,1 – 31,1)	<0,001*
PIVKA II (mAU/ml)	530,8(12,5 – 47499)	19(10 – 370)	<0,001*
GALAD	2,9(-3,4 – 13,3)	-4,5(-8,7 – 2,3))	<0,001*

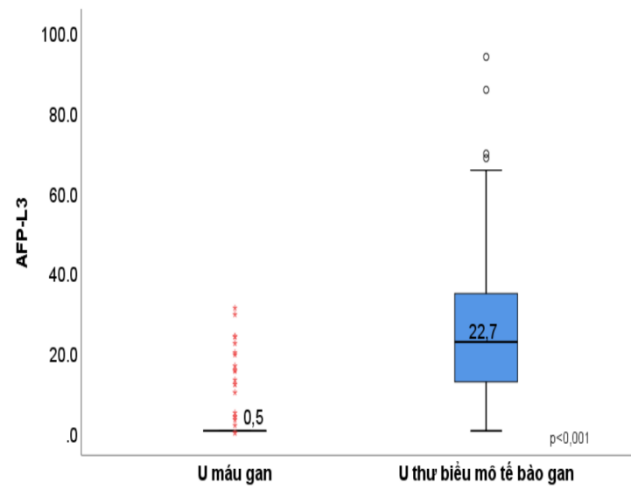
\* *Mann – Whitney test*

#### *Nhận xét:*

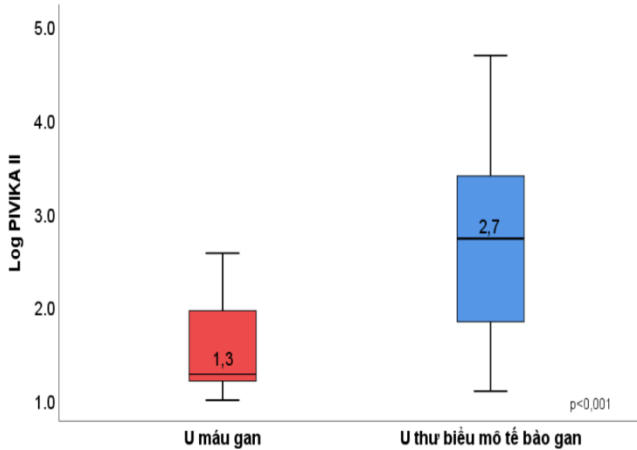
Ở nhóm UTBMTBG, nồng độ trung bình của AFP là 40,3ng/ml(1,5 – 78165), AFP-L3 là 22,7%(0,5 – 93,6), PIVKA II là 530,8mAu/ml(12,5 – 47499), GALAD là 2,9 (-3,4 – 13,3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giá trị dấu ấn khối u ở 2 nhóm ( $p < 0,001$ ).



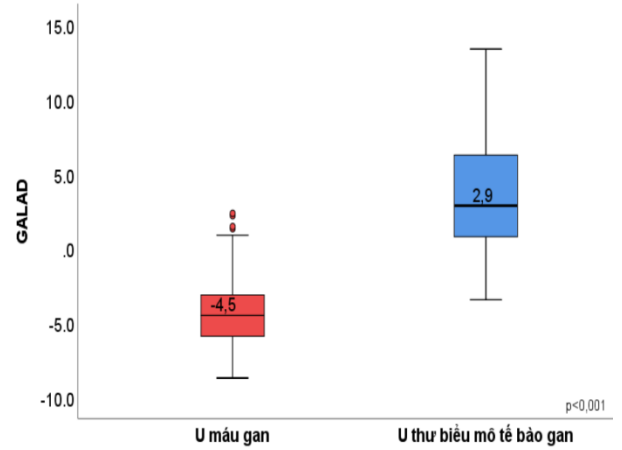
Biểu đồ 3.3a. Giá trị LogAFP



Biểu đồ 3.3b. Giá trị AFP-L3



Biểu đồ 3.3c. Giá trị LogPIVKA-II



Biểu đồ 3.3d. Giá trị GALAD

**Biểu đồ 3.3. Giá trị LogAFP, AFP-L3, LogPIVKA-II, và điểm GALAD của nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan**

**Nhận xét:**

Ở nhóm UTBMTBG, nồng độ trung bình của AFP là 40,3 ng/ml (1,5 – 78165), AFP-L3 là 22,7%(0,5 – 93,6), PIVKA II là 530,8 mAU/ml(12,5 – 47499), GALAD là 2,9 (-3,4 – 13,3) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u máu gan với các giá trị lần lượt là AFP 2,4 ng/ml; AFP L3: 0,5%, PIVKA2: 19 mAU/ml, GALAD: -4,5. ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.13. Giá trị nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD theo giới tính**

Giá trị xét nghiệm	Nam (N=82)	Nữ (N=8)	p
AFP (ng/ml)	35,3 (1,5 – 78165)	617,1 (22,0 – 21203)	<0,05*
AFP-L3 (%)	22,2 (0,5 – 93,6)	26,8(12,7 – 69,5)	>0,05*
PIVKA-II (mAu/ml)	574,5(12,5 – 47499)	452,0(19 – 4415)	>0,05*
GALAD	2,6(-3,4 – 13,3)	3,6(0,2 – 9,6)	>0,05*

\* *Mann – Whitney test*

**Nhận xét:**

- Nồng độ AFP ở bệnh nhân nữ 617,1 (22,0 – 21203) ng/ml cao hơn đáng kể so với nồng độ AFP ở bệnh nhân nam 35,3 (1,5 – 78165) ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.14. Giá trị nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD, BALAD theo phân loại Barcelona**

Giai đoạn BCLC	AFP (ng/ml)	AFP – L3 (%)	PIVKA II (mAu/ml)	GALAD	BALAD
Giai đoạn 0 và A	18,4 (2,5 – 21203)	19,1 (0,5 – 85,4)	386,8 (16 – 11227)	2,03 (-2,3 – 9,6)	0,05 (-1,8 – 425,4)
Giai đoạn A	20,8 (2,5 – 21203)	19,1 (0,5 – 85,4)	386,8 (16 – 11227)	2,1 (-2,3 – 9,6)	0,08 (-1,8 – 425,4)
Giai đoạn B	110 (1,5 – 78141)	23,6 (0,5 – 93,6)	660 (12,5 – 47499)	3,2 (-3,4 – 13,3)	1,7 (-1,9 – 1563,1)
Giai đoạn C và D	1758,2 (3,2 – 78165)	34,1 (0,5 – 64,5)	719,3 (32 – 18108)	5,5 (-2,3 – 12,2)	35,9 (0,5 – 1564,1)

**Nhận xét:**

Giai đoạn BCLC A: nồng độ trung bình AFP là 20,8 (2,5 – 21203) ng/ml; AFP-L3 là 19,1 (0,5 – 85,4) %, PIVKA-II là 386 (16 – 11227) mAu/ml.

Giai đoạn BCLC B: nồng độ trung bình AFP là 110 (1,5 – 78141) ng/ml, AFP-L3 là 23,6 (0,5 – 93,6) %, PIVKA-II là 660 (12,5 – 47499) mAu/ml.

Giai đoạn BCLC C và D: nồng độ trung bình AFP là 1758,2 (3,2 – 78165) ng/ml, AFP-L3 là 34,1 (0,5 – 64,5) %, PIVKA-II là 719,3 (32 – 18108) mAu/ml.

**Bảng 3.15. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA-II, GALAD, BALAD theo chỉ số ALBI**

<b>Chỉ số ALBI</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>	<b>AFP – L3 (%)</b>	<b>PIVKA II (mAu/ml)</b>	<b>GALAD</b>	<b>BALAD</b>
1	9,3 (1,9 – 71660)	18,2 (0,5 – 85,4)	371 (12,5 – 18108)	1,9 (-3,4 – 11,5)	-0,3 (-1,9 – 1433,1)
2	110 (1,5 – 78165)	25,6 (0,5 – 93,6)	658 (17 – 27860)	4,0 (-1,9 – 12,2)	2,1 (-0,8 – 1564,1)
3	2427,5 (3,2 – 38408)	14,4 (0,5 – 53,5)	125,5 (32 – 47499)	4,9 (-2,3 – 13,3)	50,0 (1,0 – 771,2)

**Nhận xét:**

Giai đoạn ALBI 1: nồng độ trung bình AFP là 9,3 (1,9 – 71660) ng/ml; AFP-L3 là 18,2 (0,5 – 85,4) %, PIVKA-II là 371(12,5– 18108) mAU/ml.

Gia đoạn ALBI 2: nồng độ trung bình AFP là 110 (1,5 – 78165) ng/ml, AFP-L3 là 25,65 (0,5 – 93,6)%, PIVKA-II là 658 (17 – 27860) mAU/ml.

Gia đoạn ALBI 3: nồng độ trung bình AFP là 2427,5 (3,2 – 38408) ng/ml, AFP-L3 là 14,4% (0,5 – 53,5) %, PIVKA-II là 125,5(32 – 47499) mAU/ml.

**Bảng 3.16. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA I, GALAD, BALAD theo kích thước khối u**

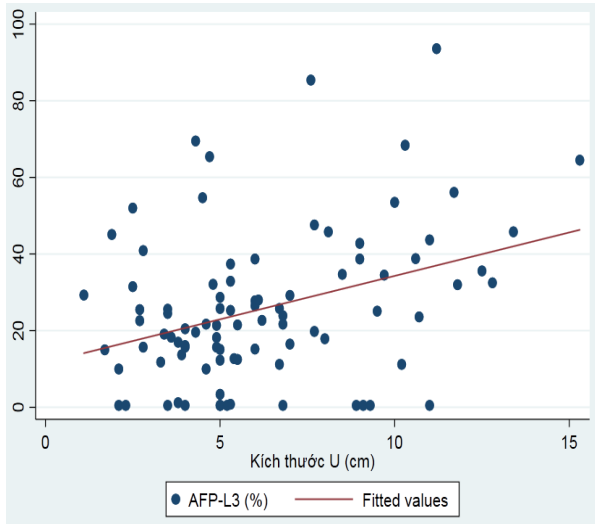
<b>Kích thước khối u</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>	<b>AFP – L3 (%)</b>	<b>PIVKA II (mAu/ml)</b>	<b>GALAD</b>	<b>BALAD</b>
< 2cm	9,3 (6,1 – 12,6)	29,3 (15 – 45,1)	378 (359,8 – 583)	1,73 (1,61 – 1,86)	-0,3 (-0,8) – (-0,1)
2 – 5cm	35,7 (1,5 – 43899)	18,7 (0,5 – 69,5)	201,5 (16 – 4196)	2,13 (-2,31 – 9,62)	0,3 (-1,8 – 425,4)
5-10 cm	66,8 (1,5 – 45172,2)	23,3 (0,5 – 85,4)	618,5 (12,5 – 47499)	3,13 (-0,8 – 13,7)	0,9 (-1,9 – 877,0)
>10 cm	1351,6 (10,8 – 78165)	38,8 (0,5 – 93,6)	2456 (51,2 – 27860)	9,08 (2,83 – 13,23)	27,9 (0,1 – 1564,1)

**Nhận xét:**

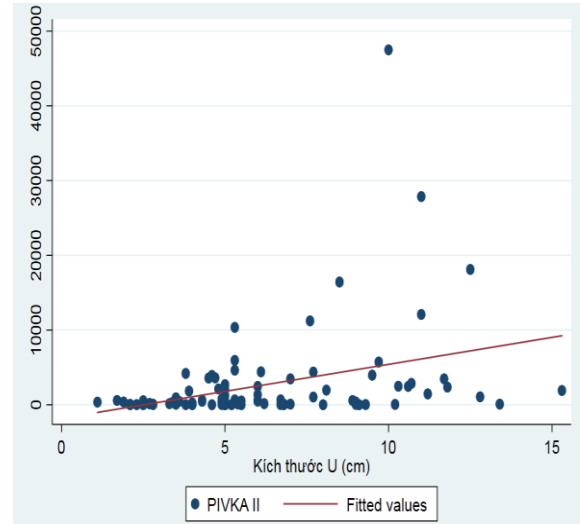
Nhóm khối u 2 cm các giá trị AFP, AFPL3, PIVKAIi tương ứng là 9,3 ng/ml, 29,3%, 378 mAU/ml, 1,73 điểm GALAD, và -0,3 điểm BALAD.

Nhóm khối u 2-5cm các giá trị tương ứng là 35,7 ng/ml, 18,7%, 201,5 mAU/ml, 2,13 điểm GALAD, và 0,3 điểm BALAD.

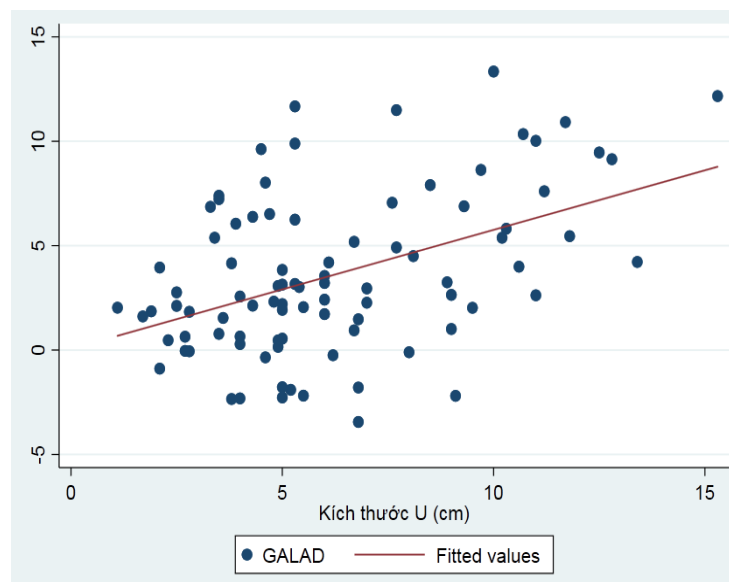
Nhóm khối u >5 cm các giá trị tương ứng là 66,8 ng/ml, 23,3%, 618,5 mAU/ml, 3,13 điểm GALAD, và 0,9 điểm BALAD.



*Biểu đồ 3.4.a. Tương quan giữa AFP-L3 và kích thước khối U (hệ số tương quan  $r=0,296$ )*



*Biểu đồ 3.4.b. Tương quan giữa PIVKA II và kích thước khối U (hệ số tương quan  $r=0,364$ )*



*Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa kích thước khối u và giá trị AFP-L3, PIVKA II và GALAD ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG*



**Nhận xét:**

Giá trị trung bình của AFP-L3, PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UBMTBG có kích thước u <2 cm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTBMTG có kích thước >5cm ( $p < 0,05$ ).

Có mối tương quan thuận giữa kích thước khối u với giá trị nồng độ AFP-L3, PIVKA II và điểm GALAD.

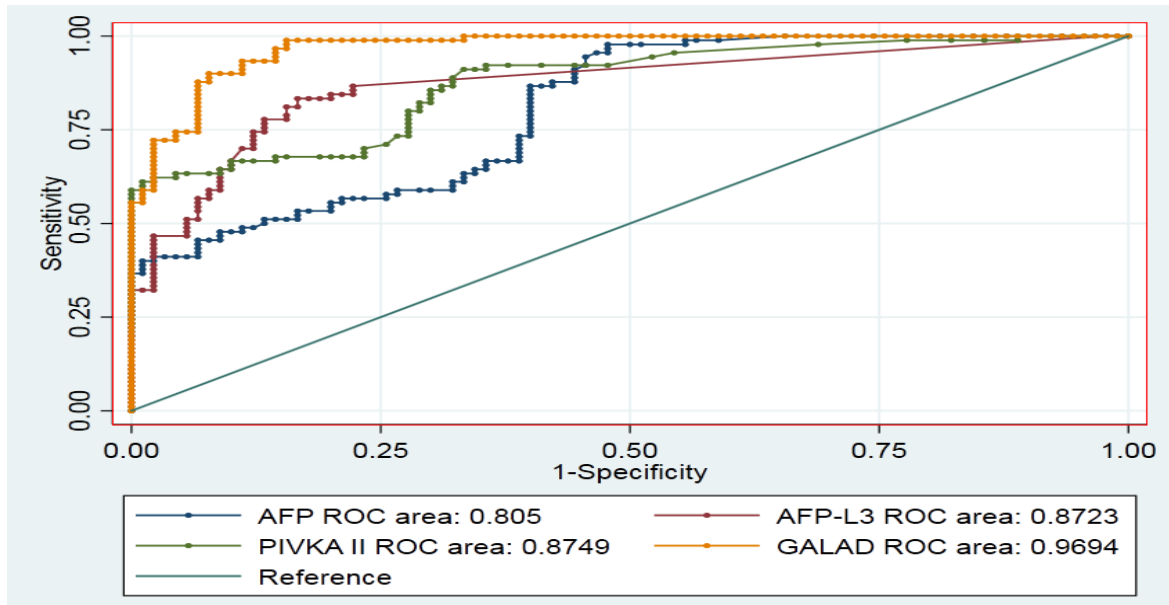
**Bảng 3.17. Nồng độ AFP – L3 và PIVKA II, GALAD theo từng nhóm AFP**

<b>Phân loại AFP</b>	<b>AFP – L3 (%)</b>	<b>PIVKA II (mAU/ml)</b>	<b>GALAD</b>
AFP <20 (ng/ml) (n = 38)	18,8 (0,5 – 45,1)	116,7 (12,5 – 3967)	0,6 (-3,4 – 4,0)
AFP 20-200 (ng/ml) (n = 22)	19,1 (0,5 – 93,6)	541,5 (17 – 12094)	3,2 (0,5 – 7,6)
AFP ≥200 (ng/ml) (n = 30)	32,0 (0,5-69,5)	1877,5 (19 – 47499)	7,3 (2,8 – 13,3)
P	<b>&lt;0,05*</b>	<b>&lt;0,01*</b>	<b>&lt;0,01*</b>

**\*Kruskal-Wallis test****Nhận xét:**

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị nồng độ AFP-L3, PIVKA-II và GALAD theo các nhóm AFP. AFP-L3, và PIVKA-II tăng song hành cùng với nồng độ AFP tuy nhiên vẫn có 38 BN UTBMTBG có tăng AFP-L3 và PIVKA-II mà không có tăng AFP .

### 3.2.2. Giá trị của xét nghiệm AFP, AFP-L3, PIVKA-II, GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG



**Biểu đồ 3.5. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP, AFP-L3, PIVKAI, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan**

#### Nhận xét:

Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt, chúng tôi thu được kết quả:

- Tỷ lệ AFP-L3 có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,666$ . Giá trị cắt tối ưu là 10,0%.
- Tỷ lệ AFP có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,311$ . Giá trị cắt tối ưu là 12,6 (ng/ml).
- Tỷ lệ PIVKA II có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,556$ . Giá trị cắt tối ưu là 42,5 (mAU/ml).
- Tỷ lệ GALAD có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,822$ . Giá trị cắt tối ưu là -1,90.

**Bảng 3.18. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP-L3 tại điểm cắt 10,0%**

Giá trị	UTBMTBG	Không UTBMTBG	Tổng
Tăng ( $\geq 10,0\%$ )	75	15	90
Bình thường ( $< 10,0\%$ )	15	75	90
Tổng	90	90	180
Độ nhạy (Se)	$75/90 = 83,3\%$		
Độ đặc hiệu (Sp)	$75/90 = 83,3\%$		
Giá trị dự đoán dương tính (PPV)	$75/90 = 83,3\%$		
Giá trị dự đoán âm tính (NPV)	$75/90 = 83,3\%$		

**Nhận xét:**

Tại điểm cắt AFP-L3 là 10,0%, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán UTBMTBG cùng ở 83,3%.

**Bảng 3.19. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP tại điểm cắt 12,6 (ng/ml)**

Giá trị	UTBMTBG	Không UTBMTBG	Tổng
Tăng ( $\geq 12,6\text{ng/ml}$ )	60	32	92
Bình thường ( $< 12,6\text{ng/ml}$ )	30	58	88
Tổng	90	90	180
Độ nhạy (Se)	$60/90 = 66,7\%$		
Độ đặc hiệu (Sp)	$58/90 = 64,4\%$		
Giá trị dự đoán dương tính (PPV)	$60/92 = 65,2\%$		
Giá trị dự đoán âm tính (NPV)	$58/88 = 65,9\%$		

**Nhận xét:**

Tại điểm cắt AFP là 12,6%, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là 66,7% và 64,4%.

**Bảng 3.20. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của PIVKA-II tại điểm cắt  $\geq 42,5$  mAU/ml**

Giá trị	UTBMTBG	Không UTBMTBG	Tổng
Tăng ( $\geq 42,5$ mAU/ml)	77	27	104
Bình thường ( $< 42,5$ mAU/ml)	13	63	76
Tổng	90	90	180
Độ nhạy (Se)	$77/90 = 85,6\%$		
Độ đặc hiệu (Sp)	$63/90 = 70,0\%$		
Giá trị dự đoán dương tính (PPV)	$77/104 = 74,0\%$		
Giá trị dự đoán âm tính (NPV)	$63/76 = 82,9\%$		

**Nhận xét:**

Tại điểm cắt PIVKA II là 42,5 mAU/ml, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là 85,6% và 70,0%.

**Bảng 3.21. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của GALAD tại điểm cắt  $-1,90$**

Giá trị	UTBMTBG	Không UTBMTBG	Tổng
Tăng ( $\geq -1,90$ )	83	10	93
Bình thường ( $< -1,90$ )	7	80	87
Tổng	90	90	
Độ nhạy (Se)	$83/90 = 93,3\%$		
Độ đặc hiệu (Sp)	$80/90 = 88,9\%$		
Giá trị dự đoán dương tính (PPV)	$80/87 = 91,9\%$		
Giá trị dự đoán âm tính (NPV)	$83/93 = 89,2\%$		

**Nhận xét:**

Tại điểm cắt GALAD là -1,90, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là 93,3% và 88,9%.

**Bảng 3.22. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP, AFP-L3, PIVKA II và điểm GALAD**

<i>Dấu ấn</i>	<i>Ngưỡng cắt</i>	<i>AUROC</i>	<i>Khoảng tin cậy 95%</i>
AFP	12,6 (ng/ml)	0,805	0,743 – 0,867
AFP-L3	10%	0,872	0,822 – 0,922
PIVKA-II	42,5 (ng/ml)	0,875	0,826 – 0,924
AFP+AFP-L3	-	0,880	0,831 – 0,929
AFP+PIVKA-II	-	0,879	0,829 – 0,929
AFP-L3+PIVKA-II	-	0,921	0,891 – 0,951
AFP+AFP-L3+PIVKA-II	-	0,924	0,895 – 0,953
GALAD	-1,90	0,969	0,949 – 0,990

**Nhận xét:**

Diện tích dưới đường cong ROC của các dấu ấn riêng biệt và khi kết hợp đều có giá trị chẩn đoán tốt đối với bệnh nhân UTBMTBG (trên 0,8).

Giá trị chẩn đoán cao nhất dựa vào điểm GALAD với AUROC=0,969

**3.2.3. Giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP-L3, PIVEKA II và GALAD ở những bệnh nhân có nồng độ AFP <20 (ng/ml) (n=38)**

**Bảng 3.23. Giá trị các marker AFPL3, PIVKAI, GALAD ở nhóm UTBMTBG không có tăng AFP (AFP <20 ng/ml)**

<b>Giá trị</b>	<b>Số lượng (n=38)</b>	<b>Trung bình±DLC</b>	<b>Trung vị</b>	<b>Min – Max</b>
AFP (ng/ml)	38	7,1±5,3	6,2	1,5 – 19,8
AFP-L3 (%)	38	18,7±12,9	17,2	0,5 – 45,1
PIVKA II (mAU/ml)	38	715,8±1077,5	116,7	12,5 – 3967
GALAD	38	0,45±1,85	0,59	-0,34 – 3,99

**Nhận xét:**

Trong số 38 bệnh nhân có giá trị AFP <20 ng/ml.

- Giá trị nồng độ AFP trung bình là  $7,1 \pm 5,3$  ng/ml
- Giá trị nồng độ AFP-L3 là  $18,7 \pm 12,9$  %.
- Giá trị nồng độ PIVKA II là  $715,8 \pm 1077,5$  (mAU/ml).
- Điểm GALAD là  $0,45 \pm 1,85$ .

**Bảng 3.24. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo kích thước khối u ở bệnh nhân UTBMTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml**

Kích thước khối u	Số BN (n=38)	AFP-L3 (%)	PIVKA II (mAU/ml)	GALAD
<2 cm	3	29,3 (15 – 45,1)	378 (359,8 – 583)	1,8(1,6 – 2,0)
2-5 cm	14	$18,7 \pm 11,5$	79,6 (16 – 2131)	0,2(-2,3 – 2,3)
5-10 cm	20	$15,9 \pm 12,7$	67,1 (12,5 – 3967)	0,7(-3,4 – 3,1)
>10 cm	1	-	-	-

**Nhận xét:**

Trong nhóm bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml, giá trị nồng độ AFP-L3, và PIVKA II giảm dần theo kích thước u tăng dần.

**Bảng 3.25. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo phân loại BCLC ở bệnh nhân UTTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml**

Giai đoạn khối u	Số BN (n=38)	AFP-L3 (%)	PIVKA II (mAU/ml)	GALAD
O	2	30,1 (15 – 45,1)	480,1 (378 – 583)	1,7(1,6 – 1,9)
A	21	$17,5 \pm 12,6$	138 (16 – 2702)	0,5(-2,3 – 3,1)
B	14	$20,1 \pm 12,2$	67,1 (12,5 – 3967)	0,5(-3,4 – 4,0)
C	0	-	-	-
D	1	-	-	-

**Nhận xét:**

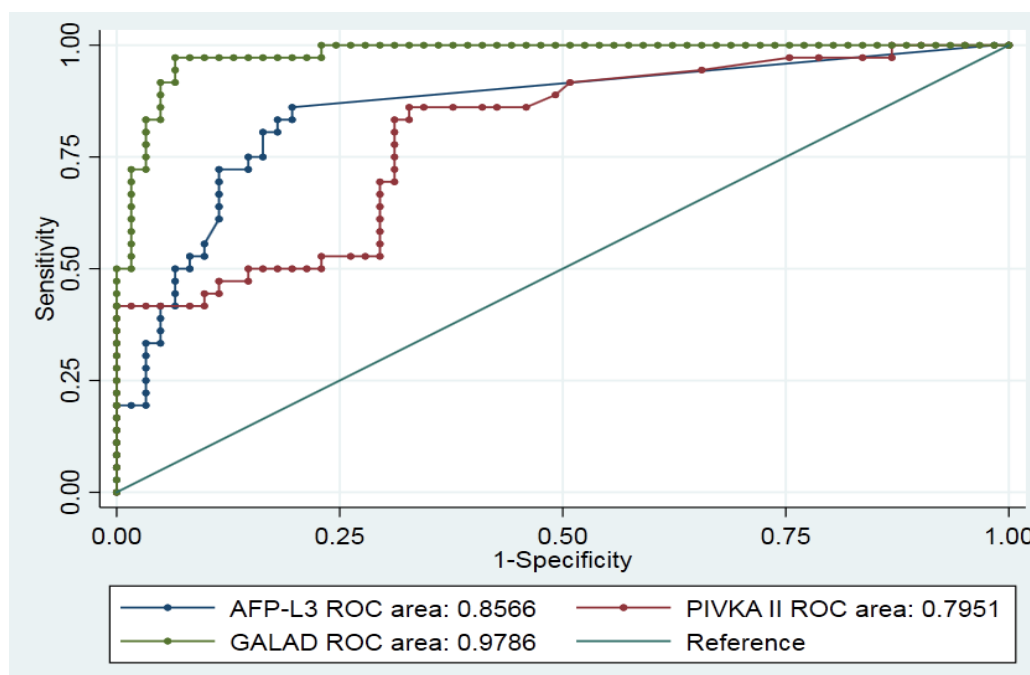
Trong nhóm bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml, giá trị nồng độ AFP-L3, và PIVKA II giảm dần qua các giai đoạn theo phân loại BCLC.

**Bảng 3.26. Sự thay đổi của AFP-L3 và PIVKA II theo chỉ số ALBI ở bệnh nhân UTTBGNP có mức độ AFP <20 ng/ml.**

Chỉ số ALBI	Số BN (n=38)	AFP-L3 (%)	PIVKA II (mAU/ml)	GALAD
1	22	17,3±14,6	54,1 (12,5 – 2792)	-0,05(-3,4 – 2,4)
2	15	21,9±9,2	452 (17,0 – 3967)	1,7(-1,9 – 4,0)
3	1	-	-	-

**Nhận xét:**

Trong nhóm bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml, giá trị nồng độ AFP-L3, và PIVKA II tăng dần theo chỉ số ALBI.



**Biểu đồ 3.6. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP-L3, PIVKA II, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có AFP<20ng/ml**

**Nhận xét:**

- Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt, chúng tôi thu được kết quả:
- Tỷ lệ AFP-L3 có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,641$ . Giá trị cắt tối ưu là 10,0%.

- Tỷ lệ PIVKA-II có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,533$ . Giá trị cắt tối ưu là 25 (mAU/ml).

- Tỷ lệ GALAD có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,868$ . Giá trị cắt tối ưu là -2,27.

**Bảng 3.27. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP – L3 và PIVKA-II, GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm AFP <20ng/ml**

Giá trị	Ngưỡng cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán dương tính	Giá trị dự đoán âm tính	Diện tích dưới đường cong
AFP-L3 (%)	$\geq 10$	80,6 %	83,6%	74,4%	87,9%	0,857 (0,779 – 0,933)
PIVKAI (mAU/ml)	$\geq 25$	83,3 %	68,9%	60,8%	89,1%	0,795 (0,703 – 0,887)
GALAD	$\geq -2,27$	91,7 %	95,1%	91,4%	93,5%	0,980 (0,955 – 1,000)

**Nhận xét:**

Đối với chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm AFP <20ng/ml, chúng tôi nhận thấy:

Điểm cut-off của giá trị của giá trị AFP-L3 là 10%, ứng với độ nhạy 80,6% và độ đặc hiệu 83,6%.

Điểm cut-off của giá trị PIVKA II là 25 mAU/ml, ứng với độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 68,9%.

Điểm cut-off của giá trị GALAD là -2,27, ứng với độ nhạy 91,7% và độ đặc hiệu 95,1%.



### 3.3. ĐẶC ĐIỂM VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ GIÁ TRỊ AFP- L3, PIVKA-II, BALAD, GALAD TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ U GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÚT MẠCH HÓA CHẤT KẾT HỢP VỚI ĐÓT SÓNG CAO TẦN

#### 3.3.1. Đặc điểm về kết quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 90 bệnh nhân đều được tiến nút mạch hóa chất kết hợp với 1 lần đốt sóng cao tần trong thời gian tiến hành nghiên cứu đối với mỗi bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi với mục đích theo dõi sự thay đổi các dấu ấn khối u trong đáp ứng điều trị mà không tác động đến quá trình điều trị. Bệnh nhân được hẹn tái khám định kỳ 3 tuần → 1 tháng và biện pháp điều trị quyết định tiếp theo được hội đồng chuyên môn thông qua.

**Bảng 3.28. Đặc điểm về số lần nút mạch của đối tượng nghiên cứu**

Số lần nút mạch	Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
1 lần	39	43,4
2 lần	36	40,0
3 lần	12	13,3
4 lần	3	3,3
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

Trong quá trình điều trị có 39/90 bệnh nhân tiến hành nút mạch 1 lần (43,4%), 36/90 bệnh nhân tiến hành nút mạch 2 lần (40,0%), có 12/90 bệnh nhân tiến hành nút mạch 3 lần và 3 bệnh nhân nút mạch 4 lần.

**Bảng 3.29. Kết quả điều trị qua các thời điểm nghiên cứu**

Thời điểm điều trị	Còn sống		Tử vong	
	Số BN	%	Số BN	%
Sau 3 tháng	90	100	0	0
Sau 6 tháng	90	100	0	0
Kết thúc nghiên cứu	70	77,8	20	22,2

**Nhận xét:**

Không có bệnh nhân nào tử vong trong thời gian 3 tháng và 6 tháng, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu số bệnh nhân tử vong là 20/90 chiếm tỷ lệ 22,2%.

**3.3.2. Sự biến đổi các chỉ số cận lâm sàng qua các thời điểm đánh giá****Bảng 3.30. Các chỉ số xét nghiệm thay đổi theo thời gian điều trị**

Các chỉ số xét nghiệm	Xét nghiệm		p
	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	
Bạch cầu (G/l)	7,1±2,0	6,8±2,2	>0,05*
Hồng cầu (T/l)	4,8±0,6	4,6±0,8	>0,05*
Hemoglobin (g/l)	142,6±16,2	137,8±16,8	<0,05*
Tiểu cầu (G/l)	189,6±80,6	194,0±87,1	<0,05*
Prothrombin (%)	83,4±14,7	81,7±22,6	>0,05*
Albumin (g/l)	38,9±4,7	39,3±6,9	>0,05*
GOT (U/l)	52,8±28,8	45,9±25,0	>0,05*
GPT (U/l)	43,7±28,9	39,3±29,2	>0,05*
Bilirubin TP (µmol/l)	16,3±6,3	14,4±8,1	<0,05*

**\*T test ghép cặp****Nhận xét:**

Sau điều trị, có sự khác biệt đáng kể ở thời điểm sau ra viện, sau 3 tháng và sau 6 tháng đối với các chỉ số xét nghiệm Hemoglobin (g/l) và Bilirubin TP (µmol/l). Không có sự khác biệt về men gan, và số lượng Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

**Bảng 3.31. Giá trị các marker tại các thời điểm theo dõi sau điều trị**

Giá trị	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	p
AFP ng/ml	85,4(1,6 – 121000)	40,5(1,5 – 26366)	<0,001*
AFP-L3 (%)	12,9(0,5 – 69,5)	8,4(0,5 – 89,7)	<0,001*
PIVKA II (mAU/ml)	479,0(6,5 – 43000)	154,5(2,8 – 14242)	<0,001*
GALAD	2,8(-2,8 – 13,9)	1,7(-3,2 – 10,0)	<0,001*
BALAD	1,8(-1,9 – 2419,9)	0,6(-3,9 – 527,9)	<0,001*

*\*Sign test ghép cặp*

**Nhận xét:**

Sau điều trị, có sự khác biệt đáng kể ở thời điểm sau ra viện, sau 3 tháng và sau 6 tháng đối với các giá trị marker chẩn đoán là AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD, và BALAD ( $p < 0,001$ ). Các dấu ấn khối u giảm rõ rệt sau khi điều trị kết hợp TACE+RFA.

**Bảng 3.32. Phân loại giá trị BALAD tại thời điểm theo dõi sau điều trị**

BALAD	Sau ra viện		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
	N	%	n	%	n	%
Mức độ 1	4	4,4	4	4,4	6	6,6
Mức độ 2	9	10,0	12	13,3	15	16,7
Mức độ 3	24	26,7	18	20,0	17	18,9
Mức độ 4	53	58,9	56	62,3	52	57,8
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

Sau điều trị, phân loại mức độ BALAD không có sự khác biệt đáng kể ở thời điểm sau ra viện, sau 3 tháng và sau 6 tháng.

**Bảng 3.33. Kích thước u qua các thời điểm điều trị**

Phân loại kích thước khối u	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		p
	n	%	n	%	
<2 cm	11	12,2	14	15,6	>0,05*
2 -5 cm	36	40,0	47	52,2	>0,05*
5-10 cm	35	38,9	23	25,5	<b>&lt;0,05*</b>
>10 cm	8	8,9	6	6,7	>0,05*
Tổng	90	100	90	100	

**\*McNemar test**

**Nhận xét:**

Sau điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm sau 3 tháng và sau 6 tháng theo phân loại kích thước khối u ( $p > 0,05$ ).

### **3.3.3. Tiên lượng đáp ứng sau điều trị của AFP, AFPL3, PIVKA II**

3.3.3.1. Tiên lượng điều trị của AFP, AFP-L3, PIVKA-II trong theo dõi điều trị UTBMTBG.

**Bảng 3.34. Phân loại mResist sau 3 tháng và 6 tháng điều trị**

Phân loại mResist	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		p
	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	5	5,5	0	0	>0,05*
Đáp ứng một phần	29	32,2	45	50,0	<b>&lt;0,05*</b>
Bệnh tiến triển	15	16,7	12	13,3	>0,05*
Bệnh ổn định	41	45,6	33	36,7	>0,05*
Tổng	90	100	90	100	

**\*McNemar test**

**Nhận xét:**

Sau điều trị, có sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm sau 3 tháng và sau 6 tháng trong nhóm đáp ứng một phần ( $p < 0,05$ ). Sau 3 tháng điều trị kết hợp

RFA và TACE, có 5,5% BN đạt được đáp ứng hoàn toàn, 32,2% BN đáp ứng 1 phần và 16,7% BN tiến triển. Sau 6 tháng không có BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn, số BN đáp ứng một phần là 50%.

**Bảng 3.35. Tiên lượng đáp ứng điều trị của AFP tại thời điểm sau điều trị 3 tháng**

Tiên lượng điều trị	Phân loại theo AFP		Phân loại mResist*		p
	Số BN	%	Số BN	%	
Đáp ứng	64	71,1	34	37,8	<b>&lt;0,001**</b>
Không đáp ứng	26	28,9	56	62,2	
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	

\* *Đáp ứng gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần. Không đáp ứng bao gồm bệnh tiến triển và bệnh ổn định*

\*\**Chi-squared test*

*Nhận xét:*

Tại thời điểm 3 tháng, có 64 bệnh nhân đạt đáp ứng AFP (71,1%) và 26 bệnh nhân không đạt đáp ứng (28,9%).

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng theo AFP và theo phân loại mResist ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.36. Giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị của maker AFP-L3 tại thời điểm sau điều trị 3 tháng**

Tiên lượng điều trị	Phân loại theo AFP-L3		Phân loại mResist*		p
	Số BN	%	Số BN	%	
Đáp ứng	71	78,9	34	37,8	<b>&lt;0,001**</b>
Không đáp ứng	19	21,1	56	62,2	
<b>Tổng</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	

**\* Đáp ứng gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần.**

**Không đáp ứng bao gồm bệnh tiến triển và bệnh ổn định**

**\*\*Chi-squared test**

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng AFP-L3 là 78,9%, có 19/90 bệnh nhân không đạt đáp ứng (21,1%).

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng theo AFP-L3 và theo phân loại mResist ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.37. Giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị của PIVKA II tại thời điểm 3 tháng**

Tiên lượng điều trị	Phân loại theo PIVKA II		Phân loại mResist*		p
	Số BN	%	Số BN	%	
Đáp ứng	68	76,7	34	37,8	<b>&lt;0,001**</b>
Không đáp ứng	22	23,3	56	62,2	
Tổng	90	100	90	<b>100</b>	

**\* Đáp ứng gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần.**

**Không đáp ứng bao gồm bệnh tiến triển và bệnh ổn định**

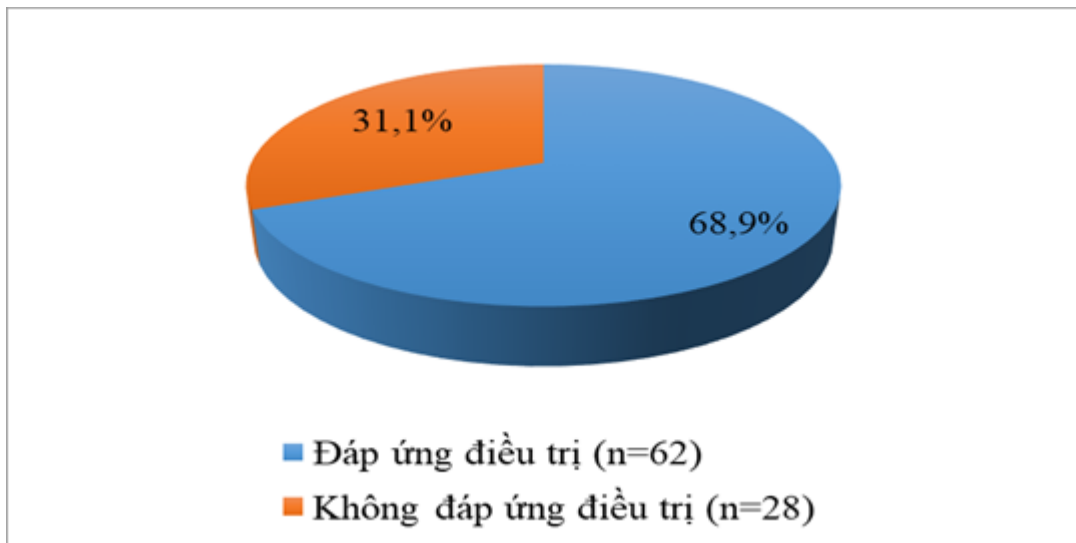
**\*\*Chi-squared test**

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng PIVKA II là 76,7%, có 22/90 bệnh nhân không đạt đáp ứng (23,3%).

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng theo PIVKA II và theo phân loại mResist ( $p < 0,001$ ).

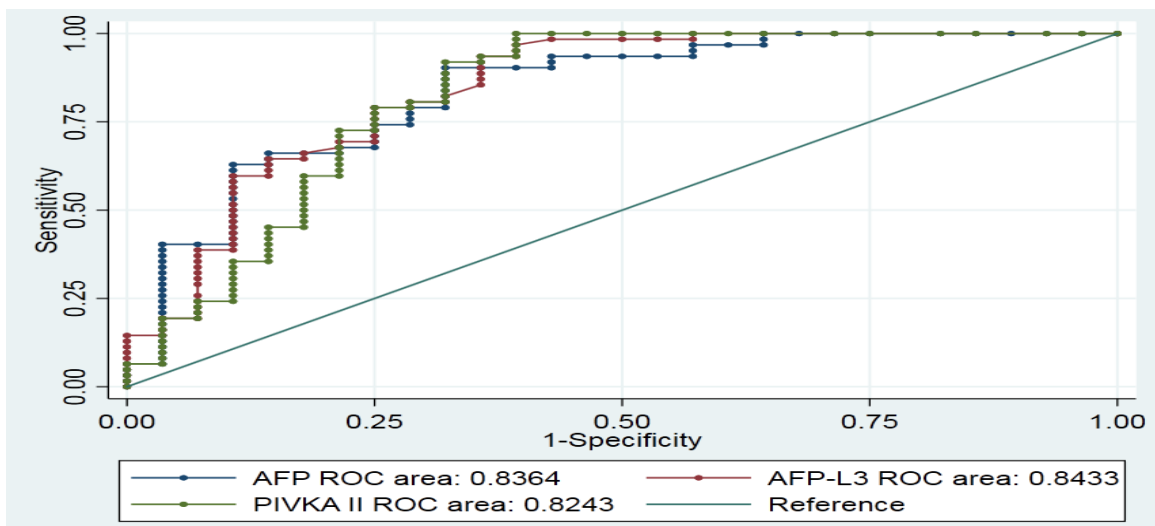
### 3.3.3.2. Tiên lượng đáp ứng điều trị theo phân loại của hội gan mật Nhật Bản



**Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật Bản**

#### **Nhận xét:**

Theo phân loại của Hội gan mật Nhật Bản để đánh giá BN UTBMTB điều trị TACE, có 62 bệnh nhân UTBMTBG đáp ứng với điều trị (68,9%), và 28 bệnh nhân UTBMTBG không đáp ứng với điều trị (31,1%).



**Biểu đồ 3.8. Các đường cong ROC đặc trưng của AFP, AFP-L3, PIVKA II trong đánh giá đáp ứng điều trị theo Hội gan mật Nhật Bản**

**Nhận xét:**

Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt, chúng tôi thu được kết quả:

- Tỷ lệ AFP-L3 có:  $J = \max(Se + Sp) - 1 = 0,540$ . Giá trị cắt tối ưu là 18,2%.

- Tỷ lệ AFP có:  $J = \max(Se + Sp) - 1 = 0,492$ . Giá trị cắt tối ưu là 22,0 (ng/ml).

- Tỷ lệ PIVKA II có:  $J = \max(Se + Sp) - 1 = 0,492$ . Giá trị cắt tối ưu là 240 (mAU/ml).

**Bảng 3.38. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP – L3 và PIVKA II trong tiên lượng đáp ứng điều trị TACE+RF**

Giá trị	Ngưỡng cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán dương tính	Giá trị dự đoán âm tính	Diện tích dưới đường cong
AFP (ng/ml)	$\geq 22,0$	74,2%	75,0%	86,5%	55,3%	0,8364 (0,741 – 0,932)
AFP-L3 (%)	$\geq 18,2$	79,0%	75,0%	87,5%	61,8%	0,843 (0,745 – 0,941)
PIVKAI (mAU/ml)	$\geq 240$	79,0%	75,0%	87,5%	61,8%	0,824 (0,713 – 0,936)

**Nhận xét:**

Đối với tiên lượng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật Bản 2014 nhằm đánh giá nhóm BN UTBMTB có đáp ứng với điều trị TACE, chúng tôi nhận thấy:

Điểm cut-off của giá trị AFP là 22,0 (ng/ml), ứng với độ nhạy 74,2% và độ đặc hiệu 75,0%.



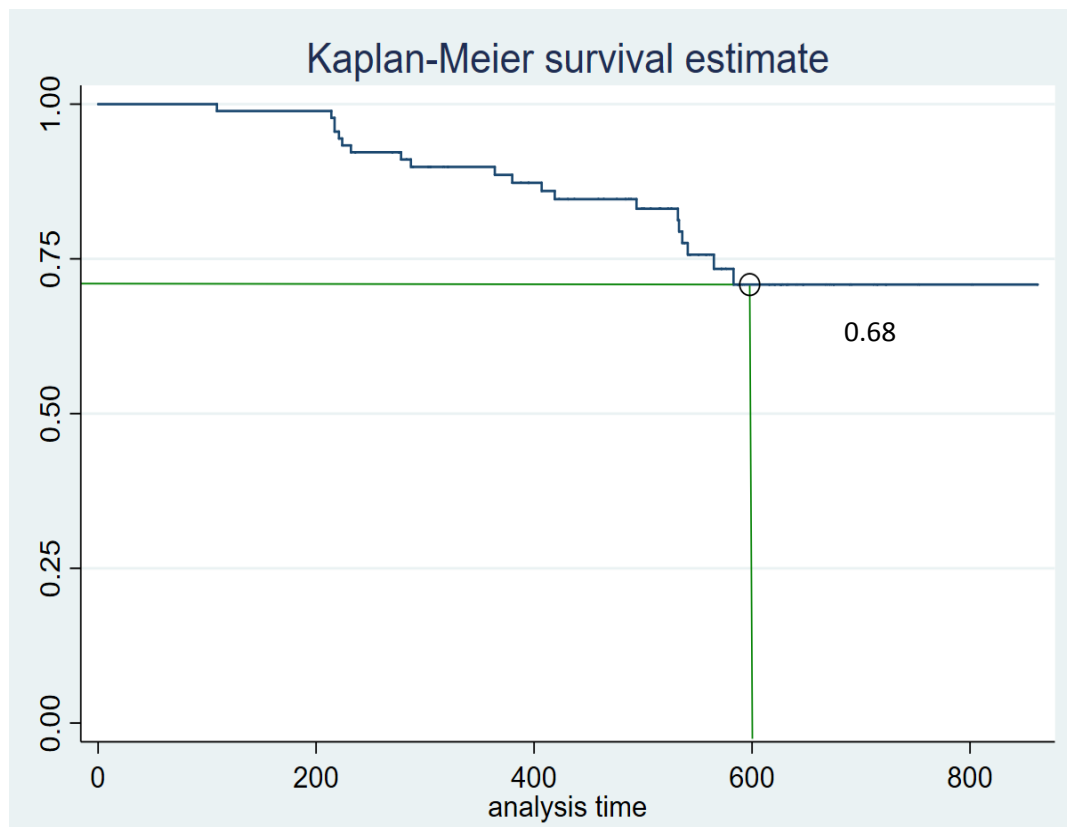
Điểm cut-off của giá trị AFP-L3 là 18,2%, ứng với độ nhạy 79,0% và độ đặc hiệu 75,0%.

Điểm cut-off của giá trị PIVKA II là 240 (mAU/ml), ứng với độ nhạy 79,0% và độ đặc hiệu 75,0%.

***Các giá trị lớn hơn ngưỡng cut-off là dấu hiệu báo hiệu đáp ứng điều trị ứng với điều trị đặc hiệu không tốt, theo độ nhạy và độ đặc hiệu của mỗi dấu ấn.***

### 3.3.4. Đặc điểm về tỷ lệ sống thêm và thời gian sống thêm trung bình

#### 3.3.4.1. Đặc điểm tỷ lệ sống thêm



***Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm toàn thể theo thời gian***

***Nhận xét:***

Sau thời gian 600 ngày, tỷ lệ sống thêm tích lũy là 68%.

3.3.4.2. Đặc điểm thời gian sống thêm trung bình theo giá trị các dấu ấn

**Bảng 3.39. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại AFP-L3**

<b>AFP-L3</b>	<b>Số BN</b>	<b>Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)</b>
<10%	15	708,1 (645,8 – 770,5)
10-15%	10	704,0 (581,3 – 826,7)
>15%	65	615,2 (581,7 – 648,6)

**Nhận xét:**

Ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG theo phân loại AFP-L3:

- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 <10%, thời gian sống thêm là 708,1 ngày (95%CI 645,8 – 770,5) .

- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 trong khoảng 10-15%, thời gian sống thêm là 704,0 (95%CI 581,3 – 826,7) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 >15%, thời gian sống thêm là 615,2 (95%CI 581,7 – 648,6) ngày.

**Bảng 3.40. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại PIVKA II**

<b>PIVKA II (mAU/ml)</b>	<b>Số BN</b>	<b>Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)</b>
≤40	13	723,5 (668,1 – 778,9)
>40	77	584,8 (522,8 – 646,7)

**Nhận xét:**

Ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG theo phân loại PIVKA-II:

Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị PIVKA II ≤40 mAu/ml, thời gian sống thêm là 723,5 (95%CI 668,1 – 778,9) ngày.

Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị PIVKA II >40 mAu/ml, thời gian sống thêm là 584,8 (95%CI 522,8 – 646,7) ngày.

**Bảng 3.41. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại BALAD**

<b>BALAD</b>	<b>Số BN</b>	<b>Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)</b>
Mức độ 1	4	741,3 (655,7 – 827,0)
Mức độ 2	9	736,5 (616,4 – 856,6)
Mức độ 3	24	606,9 (556,0 – 657,8)
Mức độ 4	53	572 (523,2 – 609,3)

**Nhận xét:**

Ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG theo phân loại BALAD:

- Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 1, thời gian sống thêm là 741,3 (95%CI 655,7 – 827,0) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 2, thời gian sống thêm là 736,5 (95%CI 616,4 – 856,6) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 3, thời gian sống thêm là 606,9 (95%CI 556,0 – 657,8) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 4, thời gian sống thêm là 572 (95%CI 523,2 – 609,3) ngày.

**Bảng 3.42. Thời gian sống thêm trung bình theo phân loại GALAD**

<b>GALAD</b>		<b>Số BN</b>	<b>Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)</b>
Theo ngưỡng cắt (-1,90)	<-1,90	7	718,8(664,7 – 772,8)
	≥-1,90	83	623,0(587,4 – 664,7)
Theo ngưỡng cắt (-0,36)	<-0,36	10	802,0(756,5 – 848,9)
	≥-0,36	80	714,7(659,3 – 770,0)

**Nhận xét:**

Ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG theo ngưỡng *cut-off* GALAD -1,90:

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD <-1,90, thời gian sống thêm là 718,8 (95%CI 664,7 – 772,8) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $\geq$ -1,90, thời gian sống thêm là 623,0 (95%CI 587,4 – 664,7) ngày.

- Ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG theo ngưỡng *cut-off* GALAD -0,36:

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD <-0,36, thời gian sống thêm là 802,0 (95%CI 756,5 – 848,9) ngày.

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $\geq$ -0,36, thời gian sống thêm là 714,7 (95%CI 659,3 – 770,0) ngày.

3.3.4.3. Đặc điểm thời gian sống thêm trung bình theo phân loại đáp ứng điều trị

**Bảng 3.43. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng AFP**

AFP		Số BN	Thời gian sống thêm theo ngày (95%CI)
AFP	Đáp ứng	64	712,1(646,2– 778,0)
	Không đáp ứng	26	675,3( 601,3 – 750,8)

**Nhận xét:**

Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP đáp ứng, thời gian sống thêm là 712,1 (646,2– 778,0) ngày cao hơn so với nhóm bệnh nhân có AFP không đáp ứng, thời gian sống thêm là 675,3 ( 601,3 – 750,8) ngày.

**Bảng 3.44. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng AFP-L3**

AFP-L3		Số BN	Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)
AFP-L3	Đáp ứng	71	745,1(672,6 – 817,6)
	Không đáp ứng	19	624,3( 550,3 – 699,5)

**Nhận xét:**

Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 đáp ứng, thời gian sống thêm là 745,1 (672,6 – 817,6) ngày cao hơn so với nhóm bệnh nhân có AFP-L3 không đáp ứng, thời gian sống thêm là 624,3 (550,3 – 699,5) ngày.

**Bảng 3.45. Thời gian sống thêm, theo sự đáp ứng macker PIVKA-II**

PIVKA II		Số BN	Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)
PIVKA II	Đáp ứng	68	724,3(663,6 – 785,1)
	Không đáp ứng	22	619,3(539,4 – 699,2)

**Nhận xét:**

Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị PIVKA-II đáp ứng, thời gian sống thêm là 724,3 (663,6 – 785,1) ngày cao hơn so với nhóm BN có PIVKA-II không đáp ứng, thời gian sống thêm là 619,3 (539,4 – 699,2) ngày.

**Bảng 3.46. Thời gian sống thêm ở nhóm đáp ứng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật bản**

<b>Kết quả điều trị</b>	<b>Số BN</b>	<b>Thời gian sống thêm theo ngày (95% CI)</b>
Đáp ứng	62	731,6(668,1 – 795,1)
Không đáp ứng	28	678,6(613,7 – 743,5)

**Nhận xét:**

Đối với nhóm bệnh nhân có đáp ứng với điều trị, thời gian sống thêm là 731,6 (668,1 – 795,1) ngày cao hơn so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng, thời gian sống thêm là 678,6 (613,7 – 743,5) ngày.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 4.1.1. Phân bố tuổi

Tuổi mắc UTBMTBG thay đổi tùy theo từng khu vực, ở các nước có nguy cơ cao, UTBMTBG có thể xuất hiện trước 20 tuổi, trong khi ở các nước có nguy cơ thấp thì UTBMTBG rất hiếm xuất hiện trước 50 tuổi [107]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân trong nhóm UTBMTBG trên 50 tuổi (90,0%). Trong khi đó, bệnh nhân trong nhóm u máu gan phần lớn dưới 50 tuổi (54,4%). Có sự khác biệt về nhóm tuổi giữa nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan ( $p < 0,05$ ). Có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm UTBMTBG ( $61,6 \pm 10,5$ ) và nhóm u máu gan ( $48,3 \pm 13,7$ ) ( $p < 0,05$ ). Trong nghiên cứu trên 33 bệnh nhân của tác giả Vương Thu Hà, phần lớn bệnh nhân trong độ tuổi từ 32 đến 77 tuổi, tuổi trung bình là  $59,9 \pm 9,7$  tuổi [108]. Theo tác giả Nguyễn Bá Vượng, tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là  $60,45 \pm 10,01$ , tuổi mắc bệnh trẻ nhất là 37, già nhất là 77, nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 51-70 tuổi [99]. Theo tác giả Vũ Mạnh Duy nghiên cứu trên 120 bệnh nhân UTBMTBG năm 2017 độ tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là  $58 \pm 9,6$  tuổi, nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 51-70 tuổi, tuổi trẻ nhất là dưới 30 tuổi, tuổi già nhất là trên 80 tuổi [109]. Nghiên cứu của tác giả Đào Việt Hằng từ năm 2011 đến 2016 trên 130 bệnh nhân RFA độ tuổi mắc bệnh trung bình là  $57,5 \pm 10,2$  tuổi, tuổi mắc bệnh trẻ nhất là 30, tuổi mắc bệnh già nhất là 81, nhóm tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất cũng là 51-70 tuổi [110]. Như vậy tuổi mắc bệnh là khá đa dạng ở tất cả các nhóm tuổi, có những bệnh nhân mắc bệnh khi tuổi còn khá trẻ, nhưng có những bệnh nhân mắc

bệnh ở tuổi gần 80. Độ tuổi xuất hiện ung thư gan theo một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng tập trung ở lứa tuổi trung niên, như trong nghiên cứu của tác giả Jin Hyong Kim, độ tuổi trung bình là  $57,9 \pm 10,5$  [111]; trong nghiên cứu của tác giả Haruyuki độ tuổi trung bình là  $66,0 \pm 10,5$  [112]. Như vậy có sự tương đồng về độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trên.

#### **4.1.2. Phân bố giới**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam trong nhóm UTBMTBG (91,1%) cao hơn đáng kể so với tỷ lệ bệnh nhân nam trong nhóm u máu gan (37,8%). Nhìn chung tỷ lệ UTBMTBG ở nam cao hơn ở nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm tỷ lệ 75,9%, nữ giới chiếm tỷ lệ 24,1%, tỷ lệ nam/nữ là 3,15/1. Có sự khác biệt về tỷ lệ nam giới và nữ giới ( $p=0,005$ ). Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu về UTBMTBG khác. Ở Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Trần Văn Huy năm 2003 kết luận trong nhóm bệnh nhân UTBMTBG thì nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 4,56 [113]. Nghiên cứu của tác giả Vũ Mạnh Duy năm 2017 tỷ lệ nam giới chiếm 83,13%, nữ giới chiếm 16,87%, tỷ lệ nam/nữ là 4,93/1 [109]. Nghiên cứu của tác giả Đào Việt Hằng từ năm 2011 đến 2016 tỷ lệ nam giới chiếm 82,3%, nữ giới chiếm 17,7%, tỷ lệ nam/nữ là 4,7/1 [110]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ UTBMTBG ở nam cao gấp 2 đến 4 lần ở nữ [107]. Trong nhóm bệnh nhân UTBMTBG, tỷ lệ nam/nữ là 11,8/1. Sự khác biệt về giới giữa nhóm UTBMTBG và nhóm u máu gan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong nghiên cứu của tác giả Vương Thu Hà, gồm 29 bệnh nhân nam và 4 bệnh nhân nữ, với tỷ lệ nam/ nữ  $\sim 7,25/ 1$  [108]. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy ung thư gan gặp chủ yếu ở nam giới, sự khác biệt giữa hai giới được báo cáo là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). 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 tạo ra sự



khác biệt này. Sự khác biệt này cũng giống trong các nghiên cứu trước của tác giả Jin Hyong Kim [111] và tác giả Haruyuki [112], với tỷ lệ nam/ nữ lần lượt là 3,75/ 1 và 5,1/ 1, và nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Thịnh có tỷ lệ nam/ nữ là 7/ 1 [114].

#### **4.1.3. Triệu chứng cơ năng**

Các bệnh nhân khởi phát bệnh với triệu chứng thường gặp nhất là đau tức vùng hạ sườn phải (48,9%), ngoài ra cũng hay gặp các triệu chứng không đặc hiệu khác như mệt mỏi (33,3%), chán ăn (32,2%) và có tới 14,4% người bệnh có rối loạn tiêu hóa. Như vậy triệu chứng khởi phát bệnh là các triệu chứng không đặc hiệu, mơ hồ, có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh khác nhau vì vậy dễ bị bỏ qua nếu không quan tâm. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước của tác giả Vương Thu Hà [108]. Điều này được lý giải vì các bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu của chúng tôi có khối u gan ở giai đoạn sớm và trung gian, toàn trạng còn tốt, các khối u chưa gây các triệu chứng chèn ép hay xâm lấn, nằm hoàn toàn trong nhu mô gan và còn chưa làm thay đổi nhiều chức năng gan nên bệnh nhân thường không có triệu chứng đặc biệt. Các triệu chứng gặp trên là các triệu chứng không đặc hiệu có thể là do trong bệnh lý xơ gan, viêm gan virus.

#### **4.1.4. Triệu chứng thực thể**

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 90 bệnh nhân UTBMTBG, các triệu chứng thực thể ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG bao gồm, có 40,0% bệnh nhân có lách to, có 34,4% bệnh nhân có gan to, có 7,8% bệnh nhân có cổ chướng, có 3,3% bệnh nhân có phù, có 2,2% bệnh nhân có xuất huyết dưới da, và chỉ có 1,1% bệnh nhân có vàng da. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Vương Thu Hà có các triệu chứng thực thể tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là gan to, lách to (chiếm 30,3% và 39,4% tương ứng), cổ chướng số lượng ít (chiếm tỷ lệ 3,1%), còn các triệu chứng khác như phù, vàng da đều không ghi nhận được [108]. Trong nghiên

cứu của tác giả Nguyễn Tiến Thịnh các triệu chứng thực thể phổ biến nhất là gan to (70.3%), và lách to (70.6%) [114]. Các bệnh nhân của chúng tôi đa số đều bị xơ gan nhưng còn ở giai đoạn sớm nên hầu hết chưa có triệu chứng nặng như cổ chướng, phù, và vàng da.

#### **4.1.5. Các yếu tố nguy cơ**

Viêm gan B và viêm gan C mãn tính được cho là nguyên nhân chính gây xơ gan và UTBMTBG [115], và UTBMTBG chủ yếu là do nhiễm HBV ở châu Á. Tuy nhiên, ở các nước phương Tây, nguyên nhân là do nhiễm HCV [116]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm gan mạn tính (đặc biệt là nhiễm HBV) là nguyên nhân phổ biến nhất trong nhóm bệnh nhân UTBMTBG, trong khi xơ gan do rượu là nguyên nhân phổ biến nhất trong nhóm đối chứng (u máu gan). Hơn nữa, sự khác biệt căn nguyên này đã được thảo luận bởi nghiên cứu trước đây, tác giả Giannini và cộng sự [117] đã nghiên cứu về các yếu tố quyết định AFP tăng ở bệnh nhân UTBMTBG. Nghiên cứu này cho thấy nguyên nhân của virus liên quan độc lập với AFP tăng ở bệnh nhân UTBMTBG. Do đó, nguyên nhân khác nhau giữa nhóm bệnh nhân UTBMTBG và nhóm bệnh nhân đối chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do đặc điểm của UTBMTBG. Cụ thể, trong số 90 bệnh nhân UTBMTBG, có 67,5% bệnh nhân có viêm gan B, có 15,0% bệnh nhân uống rượu, có 7,5% bệnh nhân viêm gan B và sử dụng rượu, có 5,0% bệnh nhân viêm gan C, có 2,5% bệnh nhân viêm gan C và sử dụng rượu. Trong tổng số 33 bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Vương Thu Hà, có 32 bệnh nhân mắc viêm gan B (96,9%), 1 trường hợp mắc viêm gan C (3,1%), và có 33,3% bệnh nhân nghiện rượu [108]. Như vậy, tỷ lệ viêm gan B cao hơn nhiều so với các yếu tố nguy cơ khác như viêm gan C, và nghiện rượu. Điều này liên quan đến dịch tễ học viêm gan B ở Việt Nam, khác với Nhật Bản thì yếu tố nguy cơ chính là viêm gan C [112] và khác với các nước châu Âu, yếu tố nguy cơ chính được báo cáo là xơ gan rượu, giống với các

nghiên cứu tại Hồng Kông và tại Việt Nam trước đó [111]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Thịnh, tỷ lệ viêm gan B là 78,5% và tỷ lệ viêm gan C là 2,5% [114].

Theo giai đoạn xơ gan Child Pugh, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn Child Pugh A (81,1%). Có 10,0% bệnh nhân ở giai đoạn Child Pugh B và có 3,3% bệnh nhân ở giai đoạn Child Pugh C. Trong số 33 bệnh nhân của nhóm nghiên cứu của tác giả tác giả Vương Thu Hà, chủ yếu là giai đoạn Child Pugh A (97%), và giai đoạn B có 1 bệnh nhân (3%) [108]. Như vậy có tiên lượng tốt hơn trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

#### **4.2. Khảo sát giá trị AFP, AFP- L3, PIVKA-II và GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát.**

Ung thư biểu mô tế bào gan là nguyên nhân hàng đầu thứ ba gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới, [118] và rất phổ biến ở Đông và Đông Nam Á, với tỷ lệ mắc lần lượt là 31,9 / 100.000 và 22,2 / 100.000, trong đó nguy cơ chính yếu tố là virus viêm gan B [119]. Tại Hàn Quốc, ung thư biểu mô tế bào gan là bệnh ác tính mới được chẩn đoán phổ biến thứ sáu và là nguyên nhân gây tử vong phổ biến thứ hai trong số tất cả các khối u ác tính [120].

UTBMTBG có tiên lượng kém hơn so với các loại ung thư khác do tính chất đặc biệt của tình trạng gan xơ đi kèm: 80-90% BN xuất hiện trên nền gan xơ. Với đặc điểm này, thời gian sống thêm của BN không chỉ phụ thuộc và kích thước và sự phát tán khối u mà còn được quyết định bởi chức năng gan. Việc chẩn đoán sớm UTBMTBG là một vấn đề sống còn trong tiên lượng sống thêm của BN. Sự phối hợp các phương pháp không xâm lấn được đề xuất bao gồm các kỹ thuật hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ và sử dụng các dấu ấn khối u như mức độ AFP [121], [122]. Từ rất lâu AFP đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan [123]. Tuy nhiên, mức AFP là bình thường

ở 40% bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của bệnh, phản ánh một lượng không nhỏ BN UTBMTBG không thể phát hiện ở giai đoạn sớm [124].

#### **4.2.1. Giá trị của các phương pháp thăm dò chẩn đoán hình ảnh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên siêu âm, phần lớn bệnh nhân có hình ảnh tăng âm (71,1%), có 17,8% bệnh nhân có hình ảnh giảm âm, và có 11,1% bệnh nhân có hỗn hợp âm. Trên phim chụp CLVT ổ bụng, có 57,7% bệnh nhân ngấm thuốc điển hình, có 38,5% bệnh nhân ngấm thuốc không điển hình, và có 3,4% bệnh nhân không ngấm thuốc. Trên phim chụp CHT ổ bụng, có 92,2% bệnh nhân ngấm thuốc điển hình, có 6,3% bệnh nhân ngấm thuốc không điển hình, và có 1 trường hợp không ngấm thuốc (1,5%).

Nghiên cứu này của chúng tôi đi sâu vào phân tích giá trị của các dấu ấn khối u trong chẩn đoán UTBMTBG. Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh có một nhược điểm là phụ thuộc vào kinh nghiệm người làm, chưa có tính khách quan. Siêu âm, ngoài việc bất tiện và tốn thời gian, còn có nhiều nhược điểm: bao gồm độ nhạy hạn chế ở bệnh nhân béo phì vùng bụng, cổ trướng hoặc xơ gan và có thể bị thay đổi chất lượng người làm siêu âm, do đó cần có phương pháp phân tầng và sàng lọc rủi ro tốt hơn để phát hiện UTBMTBG. Bên cạnh đó, việc tiến hành lặp lại nhiều lần thăm dò chẩn đoán trong đó có CLVT hoặc CHT vẫn gây những tác dụng phụ nhất định và chẩn đoán hình ảnh rất dễ bỏ sót những khối u dưới 2 cm. Để cải thiện kết quả lâm sàng cho bệnh nhân, cần xác định dấu ấn sinh học huyết thanh đáng tin cậy hơn.

#### **4.2.2. Các dấu ấn ung thư trong UTBMTBG (Biomarker)**

Đã từ lâu, các nhà khoa học với mong muốn cải thiện việc phát hiện sớm UTBMTBG đã thực hiện rất nhiều nghiên cứu về các dấu ấn sinh học nhằm bổ sung cho các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Các phương pháp dựa trên huyết thanh chính xác được xác nhận để cải thiện phát hiện sớm

UTBMTBG và, có một số ít dấu ấn đã sẵn sàng để sử dụng lâm sàng thường quy tại thời điểm này. Có rất ít tiến triển trong việc phát triển các dấu ấn sinh học hữu ích lâm sàng để phát hiện sớm UTBMTBG trong hai thập kỷ qua, phần lớn là do thiếu các nghiên cứu xác nhận có sẵn chứa các mẫu dọc trên bệnh nhân bị xơ gan, một số người phát triển UTBMTBG. Trước khi áp dụng rộng rãi, dấu ấn sinh học đòi hỏi một số giai đoạn xác nhận. Một số bước được yêu cầu để đảm bảo một dấu ấn sinh học có hiệu quả để phát hiện sớm trong môi trường lâm sàng. Năm giai đoạn phát triển biomarker, được đề xuất bởi tác giả Pepe và cộng sự, từ khám phá đến thực hiện và đo lường hiệu quả [125].

- Giai đoạn I bao gồm các nghiên cứu tiền lâm sàng để khám phá các dấu ấn sinh học ứng cử viên: nghiên cứu thăm dò mô ung thư điều tra biểu hiện protein hoặc gen, phân tích mẫu máu để xác định các mẫu biểu hiện gen từ trong phân tích microarray hoặc hồ sơ biểu hiện protein trên quang phổ khối.

- Giai đoạn II liên quan đến phát triển thử nghiệm lâm sàng đối với các phép đo không xâm lấn của dấu ấn sinh học, với mục tiêu đảm bảo tính nhất quán của xét nghiệm khi nó được đo trên các phòng thí nghiệm. Giai đoạn này cũng được sử dụng để mô tả nếu dấu ấn sinh học hữu ích ở những bệnh nhân có sự khác biệt trong các yếu tố mức độ bệnh nhân (ví dụ, nguyên nhân của gan, yếu tố dịch tễ học) hoặc một số đặc điểm khối u (ví dụ, giai đoạn khối u). Nếu có các yếu tố mức độ bệnh nhân hoặc khối u đáng kể phân tầng hiệu suất dấu ấn sinh học, thì giai đoạn phát triển này sẽ bắt đầu xác định các đặc điểm xét nghiệm này. Thử nghiệm thường xảy ra trên của mẫu vật; tuy nhiên, thử nghiệm cuối cùng thường được khuyến nghị trên các mẫu dựa trên dân số. Trong trường hợp UTBMTBG, điều này bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ phát triển UTBMTBG cao hơn, bệnh nhân bị xơ gan và viêm gan mạn tính B. Mục tiêu của Giai đoạn II là xác định các đặc điểm

hoạt động của dấu ấn sinh học trong việc phân biệt giữa bệnh nhân mắc và không mắc bệnh ung thư thiết kế điều khiển).

- Giai đoạn III của phát triển biomarker tập trung vào khả năng phát hiện bệnh tiền lâm sàng. Các nghiên cứu kiểm chứng trong giai đoạn này bao gồm thu thập mẫu bệnh phẩm từ các đối tượng mắc bệnh ung thư trước khi chẩn đoán lâm sàng ung thư và so sánh với các đối tượng từ đối tượng kiểm soát (tức là, bệnh nhân có nguy cơ nhưng không phát triển ung thư). Trong trường hợp UTBMTBG, các mẫu dọc của bệnh nhân xơ gan với đặc điểm của những người được chẩn đoán mắc UTBMTBG sẽ phù hợp để xác nhận trong giai đoạn phát triển này. Mục tiêu của Giai đoạn III là xác định khả năng của dấu ấn sinh học để phát hiện bệnh tiền lâm sàng, cũng như xác định các tiêu chí cho xét nghiệm dương tính.

- Trong giai đoạn IV, mục tiêu là xác định tiềm năng giai đoạn và bản chất của phát hiện khối u bằng cách sử dụng dấu ấn sinh học cụ thể. Trong giai đoạn này, bệnh nhân có nguy cơ được sàng lọc triển vọng, dẫn đến chẩn đoán ung thư thực tế và điều trị tiếp theo. Các nghiên cứu kiểm chứng trong giai đoạn này bao gồm đánh giá tiềm năng của dấu ấn sinh học trong dân số có nguy cơ để xác định các đặc điểm hiệu suất lâm sàng - cụ thể là tỷ lệ phát hiện, đặc biệt là bệnh ở giai đoạn đầu, cũng như tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả giá.

- Giai đoạn V, đánh giá liệu sàng lọc có làm giảm gánh nặng bệnh tật trong dân số hay không. Giai đoạn này đánh giá hiệu quả điều trị đối với bệnh ở giai đoạn đầu, tuân thủ sàng lọc, hiệu quả của sàng lọc chi phí và tỷ lệ chẩn đoán quá mức ung thư. Mục tiêu của giai đoạn V là ước tính mức giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh tật được cung cấp bởi xét nghiệm sàng lọc, hoặc dấu ấn sinh học. Cho đến thời điểm hiện tại chỉ có AFP là dấu ấn sinh học đã được nghiên cứu đến pha 5 [126].

**Bảng 4.1. Các dấu ấn ung thư áp dụng trong chẩn đoán UTBMTBG [40]**

<b>Chỉ điểm u</b>	<b>Biểu hiện trong máu/Mô</b>	<b>Độ nhạy (%)</b>	<b>Độ đặc hiệu (%)</b>	<b>Giá trị</b>
AFP	Tăng quá ngưỡng	41,0-65,0	80,0-90,0	Chẩn đoán sớm
AFP-L3	Tăng quá ngưỡng	96,9	92	Chẩn đoán sớm
HSP70	Tăng quá ngưỡng	57,5	85,0	Tiên lượng
GPC3	Tăng quá ngưỡng	77,0	96,0	Chẩn đoán
SCCA	Tăng quá ngưỡng	84,0	46,0	Chẩn đoán sớm
GP73	Tăng quá ngưỡng	76,9	-	Chẩn đoán
FC-GP73	Tăng quá ngưỡng	90,0	100	Chẩn đoán
GGT	Tăng quá ngưỡng	43,8	-	Chẩn đoán
AFU	Tăng quá ngưỡng	90,0	97,5	Chẩn đoán
AFU+AFP	Tăng quá ngưỡng	95,0	100	Chẩn đoán
TGF- $\beta$ 1	Tăng quá ngưỡng	89,5	94,0	Tiên lượng
VEGF	Tăng quá	-	-	Tái phát và tiên

	ngưỡng			lượng
AFP-mRNA	Tăng quá ngưỡng	-	-	Tái phát và tiên lượng
miR-21	Tăng quá ngưỡng	87,3	92	Chẩn đoán
miR-500	Giảm dưới ngưỡng	-	-	Tiên lượng
miR-29	Giảm dưới ngưỡng	-	-	Tiên lượng
miR-122	Giảm dưới ngưỡng	-	-	Tiên lượng

(AFP:  $\alpha$ -fetoprotein; HSP70: heat shock proteins 70; GPC3: Glypican-3; SCCA: squamous cell carcinoma antigen; FC-GP73: fucosylated GP73; GGT:  $\gamma$  glutamyl transferase; AF:  $\alpha$ -l-fucosidase; TGF- $\beta$ 1: transforming growth factor- $\beta$ 1; VEGF: endothelial growth factor; miR: miRN).

#### 4.2.2.1. Sự thay đổi của các dấu ấn ung thư biểu mô tế bào gan

AFP là dấu ấn sinh học được sử dụng phổ biến nhất để giám sát UTBMTBG và là dấu ấn sinh học duy nhất đã trải qua cả năm giai đoạn phát triển dấu ấn sinh học [127]. Tuy nhiên, một mình AFP hiện không được sử dụng trong hướng dẫn các hiệp hội tiêu hóa gan mật về giám sát UTBMTBG do độ nhạy và độ đặc hiệu không phù hợp trong việc phát hiện UTBMTBG giai đoạn đầu [128]. Như đã lưu ý, việc đưa vào giám sát thường quy đối với UTBMTBG còn gây tranh cãi giữa các hướng dẫn của các hiệp hội - trong khi AFP được chứng minh là cải thiện nhẹ độ nhạy phát hiện sớm UTBMTBG, AFP không được khuyến cáo phổ biến để theo dõi thường xuyên kết hợp với siêu âm bụng do lo ngại về tính đặc hiệu và hạn chế trong độ nhạy của nó [129]. Mức AFP có thể tương quan với mức độ alanine transaminase (ALT) trong huyết thanh và thường nhạy cảm hơn ở bệnh gan không liên quan đến



HCV do mức tăng ALT cơ bản ở bệnh nhân mắc HCV không có UTBMTBG, từ trước đến nay là nguồn gốc của tính đặc hiệu kém [130]. Hơn nữa, có tới 40 -50% UTBMTBG không tăng AFP, điều này làm hạn chế độ nhạy của AFP khi phát hiện UTBMTBG. Phân tích các nghiên cứu gộp cho thấy độ nhạy của AFP trong việc phát hiện sớm UTBMTBG dao động từ 39 đến 65%, trong khi độ đặc hiệu dao động từ 76 đến 97% [131].

Trong nghiên cứu của chúng tôi với giá trị *cut-off* là 12,6 ng/ml có tác dụng gợi ý chẩn đoán UTBMTBG. Giá trị *cut-off* cho AFP huyết thanh rất khác nhau giữa các nghiên cứu, tuy nhiên, giá trị 20 ng/ml thường được chấp nhận là ngưỡng hợp lệ trong việc phát hiện sớm UTBMTBG, cân bằng độ nhạy và độ đặc hiệu. Sự thay đổi giá trị AFP theo thời gian đã được chứng minh là cải thiện độ chính xác tiên lượng của AFP, so với các giá trị AFP đơn lẻ, trong phát hiện UTBMTBG giai đoạn đầu (diện tích dưới đường cong AUROC thay đổi 0,81 - 0,76) [132]. Do đó, trong khi AFP đã trải qua năm giai đoạn phát triển dấu ấn sinh học, việc sử dụng thường xuyên như một phần của chiến lược giám sát để phát hiện sớm UTBMTBG vẫn còn gây tranh cãi.

Một cách tiếp cận khác nhằm khắc phục những hạn chế của AFP là kết hợp phép đo của nó với protein do thiếu vitamin K hoặc chất đối kháng-II (PIVKA-II) [131], [133] hoặc với AFP-L3.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 326,2 ng/ml, 24,5%, 513,3 mAu/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u máu gan. Sự khác biệt còn xuất hiện giữa hai nhóm UTBMTBG và nhóm có bệnh lý gan mạn tính không có ung thư gan. Theo tác giả Durazo và cộng sự, nghiên cứu trên 144 bệnh nhân UTBMTBG có nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C và 96 bệnh nhân mắc virus viêm gan mạn tính nhưng không có ung thư gan, cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ 3 dấu ấn AFP, AFP-L3, PIVKA-II ở hai nhóm [134]. Cũng nghiên cứu tại Mỹ, tác giả

Marrero và cộng sự cũng nhận thấy nồng độ 3 dấu ấn cao hơn ở nhóm UTBMTBG so với nồng độ trung bình ở các bệnh nhân xơ gan (417 bệnh nhân xơ gan và 419 bệnh nhân UTBMTBG) [135]. Nghiên cứu của tác giả Best và cộng sự, nồng độ trung bình của các dấu ấn ở nhóm UTBMTBG, giá trị AFP là  $39,35 \pm 12.329,3$ ; giá trị AFP-L3 là  $16,15 \pm 21,3$ ; và giá trị PIVKA-II là  $13,82 \pm 1.768,6$ ; đều cao hơn có ý nghĩa có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng gồm các bệnh lý gan lành tính [89].

Bệnh nhân chẩn đoán UTBMTBG có tiên lượng phụ thuộc vào mục đích và liệu pháp điều trị, với các phương pháp chữa bệnh như cắt gan, điều trị cắt bỏ cục bộ hoặc ghép gan, thường dành cho bệnh nhân ở giai đoạn đầu [136]. Tỷ lệ sống sau 5 năm đối với UTBMTBG giai đoạn tiên triển là dưới 10% trong khi bệnh nhân ở giai đoạn đầu khả năng sống sót tốt hơn đáng kể, dao động từ 50 đến 80% [15]. Phát hiện UTBMTBG sớm được cải thiện do: giám sát tích cực bệnh nhân có nguy cơ (nghĩa là xơ gan); hoặc các bệnh nhân có các triệu chứng rất mờ nhạt (ví dụ, khó chịu ở bụng, mất bù gan). Giám sát tích cực dẫn đến xác suất phát hiện ở giai đoạn sớm cao nhất và một số nghiên cứu theo dõi dọc đã chỉ ra rằng giám sát UTBMTBG có liên quan đến tỷ lệ phát hiện sớm được cải thiện và tỷ lệ sống sót của bệnh nhân nói chung [137]. UTBMTBG thường được chẩn đoán thông qua chẩn đoán hình ảnh (ví dụ, CLVT / CHT) hoặc sinh thiết gan, tuy nhiên để phát hiện sớm, phải có chiến lược để tiến hành xét nghiệm như vậy. Hiệp hội gan mật Mỹ khuyến cáo giám sát bằng siêu âm bụng có hoặc không có  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) định kỳ 6 tháng ở tất cả các bệnh nhân bị xơ gan và ở một số bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính. Việc đưa AFP vào các biện pháp giám sát còn gây tranh cãi do lo ngại về tính đặc hiệu dẫn đến dương tính giả và độ nhạy hạn chế trong phát hiện sớm, do đó có các hướng dẫn khác nhau về cách tiếp cận tối ưu để giám sát [138].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ dấu ấn huyết thanh trung bình còn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ trung bình các dấu ấn ở nhóm u máu gan và nhóm UBMTBG sớm (giai đoạn O và A theo phân loại Barcenola) và giai đoạn muộn (giai đoạn B, C, D theo theo phân loại Barcenola) trừ dấu ấn AFP ( $p_{AFP} = 0,50$ ;  $p_{AFP-L3} < 0,001$ ;  $p_{PIVKA II} < 0,001$ ). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả: Marrero và cộng sự ( $n_1 = 419$  bệnh nhân UTBMTBG (208 UTBMTBG giai đoạn sớm),  $n_2 = 408$  bệnh nhân xơ gan), Park và cộng sự ( $n_1 = 79$  bệnh nhân UTBMTBG (56 UTBMTBG giai đoạn sớm),  $n_2 = 77$  bệnh nhân bệnh gan mạn tính) [135].

Kể từ báo cáo đầu tiên của tác giả Liebman và cộng sự [139], PIVKA-II đã được xác định là một dấu ấn đặc hiệu cao đối với ung thư biểu mô tế bào gan và là yếu tố tiên lượng cho chẩn đoán sớm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan [140], [141]. Trong nhiều nghiên cứu, người ta đã phát hiện ra rằng phép đo kết hợp PIVKA-II và AFP có độ nhạy dao động từ 47,5% đến 94,0% và độ đặc hiệu dao động từ 53,3% đến 98,5% trong chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan và các giá trị này vượt trội hơn so với các dấu ấn riêng lẻ. Ngoài ra, tác giả Pote và cộng sự [142] đã cho thấy PIVKA-II có thể hữu ích trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan sớm và được sử dụng như một dấu hiệu dự đoán về sự xâm lấn của vi mạch. Nghiên cứu của chúng tôi ủng hộ vai trò của PIVKA-II kết hợp với AFP làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTBMTBG: khi kết hợp AFP và PIVKA-II, diện tích dưới đường cong AUROC được ghi nhận là 0,879, có giá trị chẩn đoán tốt đối với UTBMTBG. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trên thế giới. Độ nhạy và độ đặc hiệu của khả năng phát hiện UTBMTBG giai đoạn đầu của PIVKA-II nằm trong khoảng từ 48 - 62% và 81 - 98%, tương ứng [135]. Bổ sung vitamin K có thể che dấu chẩn đoán UTBMTBG vì nó làm giảm nồng độ PIVKA-II trong huyết thanh.

Độ nhạy của PIVKA-II tăng khi tăng kích thước khối u và kết hợp mức PIVKA-II và AFP có thể tăng độ nhạy của PIVKA-II lên đến 80% đối với các khối u lớn ( $> 3$  cm) và 70% đối với các khối u nhỏ (2 -3 cm). Kết quả của chúng tôi nhận thấy PIVKA-II ở BN có khối u  $< 2$  cm 378 (359,8-583,0); 2-5cm là 201,5 (16-4196) và  $> 5$ cm là 618,5 (12,5-47499).

PIVKA-II cũng vượt trội so với AFP trong việc phân biệt UTBMTBG với xơ gan tiềm ẩn với độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 93%. PIVKA-II là một dấu hiệu tốt hơn cho nguyên nhân virus của bệnh xơ gan và UTBMTBG với diện tích dưới đường cong AUROC 0,76, trong khi diện tích dưới đường cong AUROC của PIVKA-II trong nguyên nhân không do virus là 0,65 [131].

Mặc dù thiếu xác nhận chính thức giai đoạn III hoặc giai đoạn IV, PIVKA-II được sử dụng ở nhiều quốc gia trên toàn thế giới để phát hiện sớm UTBMTBG. Nó được bao gồm trong điểm GALAD, do đó, nó đã được xác nhận là một phần của bảng điều khiển trong bối cảnh đó.

Ngoài ra, một dạng của AFP là AFP-L3, liên kết với một loại thảo dược (*Lens culinaris agglutinin*) và hiển thị nồng độ huyết thanh phù hợp với mức AFP trong huyết thanh người [143]. AFP-L3 phản ứng với *L. culinaris agglutinin A* và nó là một biến thể fucosyl hóa của AFP. Để phân biệt sự gia tăng AFP do ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh gan lành tính, có thể sử dụng AFP-L3 [144]. Điều đó có nghĩa là so với tổng mức AFP, đồng vị AFP-L3 dường như chính xác hơn để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan [145]. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nồng độ AFP-L3 ở nhóm UTBMTBG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u máu tế bào gan, và ở nhóm UTBMTG giá trị AFP-L3 khối u 2cm là 29,3 (15-45,1); 2-5cm là 18,7 (0,5-69,5), và  $> 5$ cm là 23,3 (0,5-85,4). Tác giả Choi và cộng sự, nếu tập trung và nhóm UTBMTBG có nồng độ AFP  $< 20$  ng/ml, tỷ lệ AFP-L3 ở nhóm UTBMTBG cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh gan mạn tính [60]. Kết quả này có ý nghĩa trong chẩn đoán và điều trị UTBMTBG, vì những bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn sớm đặc biệt là

cơ hội được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, thời gian sống thêm dài hơn so với UTBMTBG giai đoạn muộn. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với Choi, ở 38 BN UTBMTBG có AFP < 20ng/ml nồng độ AFP cao hơn ngưỡng chẩn đoán với giá trị trung bình  $18,7 \pm 12,9\%$ , trung vị 17,2% (0,5-45,1).

AFP-L3 huyết thanh chủ yếu có nguồn gốc từ các tế bào ung thư gan, và mức độ của nó được đề xuất sẽ tăng tuyến tính với sự phát triển của ung thư gan trong một số nghiên cứu. Nghiên cứu trước cho thấy AFP-L3 ở bệnh nhân ung thư gan giai đoạn đầu có AFP thấp có tổng độ nhạy từ 50,00% đến 60,00% đối với ung thư gan và 80,00% đến 90,00% đối với ung thư gan có đường kính  $\geq 5$  cm [146]. Độ đặc hiệu trên 95,00%, cao hơn đáng kể so với tổng xét nghiệm AFP. Các nghiên cứu trước đã phát hiện ra rằng 41% bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan có thể phát hiện sự gia tăng đáng kể AFP-L3 trong vài tháng đầu sau khi chẩn đoán hình ảnh ung thư gan [147]. Nghiên cứu của tác giả Y Pan và cộng sự [148] cũng cho thấy độ đặc hiệu của AFP-L3 ở 125 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan là 91,4% và độ chính xác là 84,9%, cao hơn AFP. Tuy nhiên, độ nhạy của AFP-L3 thấp, chỉ 70,4% và độ nhạy của nó là thấp nhất trong phát hiện đơn lẻ [148].

Một nghiên cứu hồi cứu được thực hiện bởi tác giả Shiraki và cộng sự [149] cho thấy 9 (41%) bệnh nhân trong số 21 bệnh nhân ung thư gan cho thấy nồng độ AFP-L3 cao ở 12 tháng trước khi chẩn đoán hình ảnh, và tỷ lệ AFP-L3 trên tổng AFP là độc lập với mức huyết thanh của tổng AFP [150]. Nếu nồng độ AFP-L3 trong huyết thanh đặc hiệu cao với ung thư biểu mô tế bào gan, nó có thể được sử dụng để sàng lọc những người có nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan cao và do đó tạo điều kiện cho chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị kịp thời [151]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ xác định AFP ở một thời điểm, chưa có dữ liệu theo dõi dọc ở các bệnh nhân ở nhóm BN nguy cơ cao: nhóm BN viêm gan B mạn, nhóm BN xơ gan để xác định nhận xét trên

Chúng tôi chú ý đặc biệt đến số 40% BN UTBMTBG không có tăng AFP-một thách thức với các bác sĩ tiêu hóa và ung thư học. Số bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml là 38 bệnh nhân chiếm 42,2%. Như vậy theo ngưỡng *cut-off* 20 ng/ml, AFP không tăng trong 40% các trường hợp UTBMTBG. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của Berhane và cộng sự với số ca UTBMTBG có AFP <20 ng/ml tại Anh, Đức, Nhật lần lượt là 39,4%, 43,3%, 48,7%. Hạn chế về độ nhạy trong phát hiện ung thư gan của AFP đòi hỏi cần thay thế bằng các dấu ấn ung thư khác trong chương trình tầm soát UTBMTBG có sử dụng dấu ấn sinh học [50].

#### 4.2.2.2. Giá trị và ngưỡng cắt của các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

AFP là một chỉ số lâu đời để sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt nam, nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu của nó được báo cáo còn chưa tương xứng với sự mong đợi của các nhà lâm sàng và đã không được đề nghị sử dụng để sàng lọc ung thư gan trong phiên bản 2011 của Hiệp hội Nghiên cứu về Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) [138]. Hơn nữa, trong những năm gần đây, các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có mức AFP cao hơn thì có khối u lớn hơn, nồng độ bilirubin cao hơn [152]. Một nghiên cứu khác của tác giả Y Pan và cộng sự đã cho thấy, trong thử nghiệm đơn lẻ, độ nhạy của AFP cao hơn AFP-L3 và thấp hơn PIVKA-II, độ đặc hiệu và độ chính xác thấp nhất, nhưng cả hai đều trên 80,00% và diện tích dưới đường cong AUROC của AFP là 0,867, được coi là một chỉ số sàng lọc cho UTBMTBG [148]. Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị cho diện tích dưới đường cong AUROC của AFP trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 0,805.

Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng PIVKA-II có thể hữu ích trong chẩn đoán sớm các khối u ung thư biểu mô tế bào gan nhỏ [153], [154]. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sử dụng AFP-L3 có thể cải thiện tỷ lệ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan khi kết hợp với PIVKA- II [155], [156],

[157]. Ngoài ra, tác giả Lim và cộng sự [158] cho thấy rằng việc kết hợp AFP, AFP-L3 và PIVKA-II đã cải thiện độ chính xác chẩn đoán cho ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân xơ gan so với sử dụng từng dấu hiệu riêng lẻ. Tại Nhật Bản, các dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II được bảo hiểm y tế quốc gia của Nhật Bản bảo hiểm dưới dạng dấu ấn sinh học huyết thanh trong các cơ sở lâm sàng và các xét nghiệm này thường được sử dụng để sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan [159]. Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Gan học Nhật Bản, là hướng dẫn thực hành lâm sàng dựa trên bằng chứng đầu tiên cho ung thư biểu mô tế bào gan tại Nhật Bản, các dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II nên được đo trong khoảng thời gian từ 3 đến 4 tháng ở nhóm có nguy cơ rất cao (bệnh nhân mắc xơ gan liên quan đến HBV hoặc HCV) và trong khoảng thời gian 6 tháng ở nhóm có nguy cơ cao (bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính liên quan đến HBV hoặc HCV do xơ gan do các nguyên nhân khác) [160], [161].

Tuy nhiên, tác giả Sang Joon Park và cộng sự [162] thấy rằng sự kết hợp giữa PIVKA-II và AFP là mô hình có giá trị nhất để phát hiện. Tác giả Sang Joon Park và cộng sự đã thực hiện so sánh trực tiếp về tính hữu ích của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II cả riêng lẻ và kết hợp trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, và thấy rằng AFP là dấu ấn riêng lẻ tốt nhất để phân biệt giữa ung thư biểu mô tế bào gan và xơ gan (độ nhạy 68,35%, độ đặc hiệu 81,82%, AUROC 0,751). Trong số tất cả các kết hợp của dấu ấn sinh học, sự kết hợp của PIVKA-II >40 mAU / ml và AFP > 10 ng / ml có diện tích dưới đường cong AUROC cao nhất (0,765), với độ nhạy 55,70% và độ đặc hiệu là 97,40%. Các kết hợp khác của 2 hoặc 3 dấu ấn không cung cấp khả năng chẩn đoán vượt trội hơn.

Chúng tôi đã đánh riêng rẽ giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, kết quả cho thấy tất cả các dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3, và PIVKA-II đều có giá trị chẩn đoán tốt.

Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt, chúng tôi thu được kết quả

- Tỷ lệ AFP-L3 có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,666$ . Giá trị cắt tối ưu là 10,0%;
- Tỷ lệ AFP có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,311$ . Giá trị cắt tối ưu là 12,6 (ng/ml);
- Tỷ lệ PIVKA II có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,556$ . Giá trị cắt tối ưu là 42,5 (ng/ml).

Tại điểm cắt AFP là 12,6%, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan tương ứng là 66,7% và 64,4%. Tại điểm cắt AFP-L3 là 10,0%, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cùng ở 83,3%. Tại điểm cắt PIVKA II là 42,5%, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan tương ứng là 85,6% và 70,0%.

Chúng tôi cũng đã xem xét giá trị chẩn đoán UTBMTBG của AFP-L3, PIVKA-II và điểm GALAD ở những bệnh nhân có nồng độ AFP <20 ng/ml. Đối với chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm AFP <20 ng/ml, chúng tôi nhận thấy, điểm *cut-off* của giá trị AFP-L3 là 10%, ứng với độ nhạy 80,6% và độ đặc hiệu 83,6%; Điểm *cut-off* của giá trị PIVKA-II là 25 mAU/ml, ứng với độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 68,9%; Điểm *cut-off* của giá trị GALAD là -2,27, ứng với độ nhạy 91,7% và độ đặc hiệu 95,1%. Một nghiên cứu khác tại Nhật ở 270 BN UTBMTBG có AFP <20ng/ml cũng cho thấy giá trị phối hợp của AFP-L3 với PIVKAI có tác dụng làm tăng đáng kể độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán: Giai đoạn 1 với 89 BN khi phối hợp 2 dấu ấn giá trị chẩn đoán tăng gấp đôi, các khối u ở giai đoạn muộn hơn cũng cho thấy điều này, tương tự với khối u có kích thước nhỏ khi phối hợp AFP-L3 và PIVKA-II giá trị chẩn đoán cũng tăng gấp đôi và trong trường hợp khối u >5cm giá trị chẩn đoán xác định tăng lên 90% [163].



**Bảng 4.2 Nồng độ AFP-L3 và PIVKA-II theo phân loại TNM và kích thước khối u [163]**

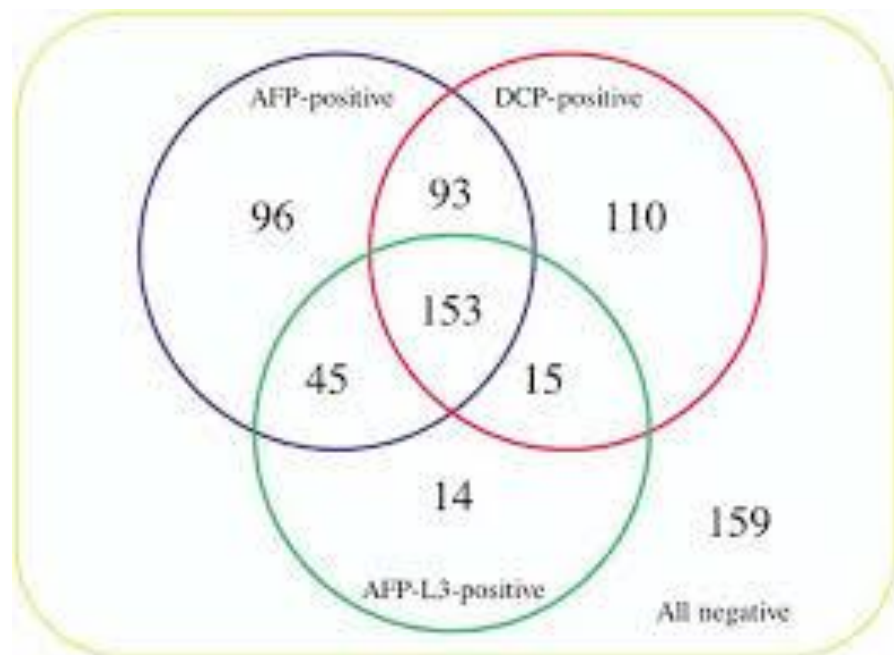
Đặc điểm		Số lượng	AFP-L3 (%)	PIVKA-II (mAu/ml)	AFP-L3 và/hoặc PIVKA-II
Phân loại TNM	I	89	38,4	20,2	44,9
	II	127	42,5	57,5	71,7
	III	47	53,2	53,2	74,5
	IV	7	28,6	71,4	85,7
Kích thước khối u	≤ 2cm	123	36,6	24,4	48,8
	>2 và ≤ 3cm	63	46	52,4	65,1
	>3 và ≤ 5cm	52	44,2	63,5	80,8
	>5cm	32	46,9	78,1	90,6

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị chẩn đoán cao nhất đối với dấu ấn PIVKA-II, với diện tích dưới đường cong AUROC trong chẩn đoán bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan là 0,8749. Diện tích dưới đường cong AUROC tương ứng với dấu ấn AFP và AFP-L3 là 0,805 và 0,8723. Đáng chú ý, diện tích dưới đường cong AUROC của các dấu ấn riêng biệt và khi kết hợp đều có giá trị chẩn đoán tốt đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (trên 0,8).

#### **Điểm số GALAD**

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. Một mô hình như vậy,

được đặt tên là điểm số GALAD là dấu ấn sinh học giai đoạn III và sử dụng các biện pháp khách quan về giới tính, tuổi tác, AFP, AFP-L3) và des-carboxyprothrombin (PIVKA-II) [164]. Điểm GALAD đã được xác nhận ở những bệnh nhân bị UTBMTBG với khả năng phân biệt giữa UTBMTBG, xơ gan và các khối u ác tính gan khác (ví dụ, ung thư đường mật). Một số phân tích gộp đã được sử dụng để cung cấp xác nhận giai đoạn III của mô hình này - hai trung tâm ở Anh sử dụng số liệu từ 833 bệnh nhân (394 bị UTBMTBG và 439 bị bệnh gan mãn tính) và được xác nhận trong các đoàn hệ độc lập của 6834 bệnh nhân ở Nhật Bản, Đức và Hồng Kong (2430 với UTBMTBG và 4404 bị bệnh gan mãn tính). 1038 bệnh nhân trên tất cả các trung tâm có UTBMTBG giai đoạn đầu, được xác định là kích thước khối u nhỏ hơn 3 cm. Độ nhạy của GALAD dao động từ 80 - 91%, trong khi độ đặc hiệu dao động từ 81 đến 90% tùy theo các nghiên cứu [50].



**Hình 4. 1 Chẩn đoán UTBMTBG khi phối hợp các dấu ấn [96]**

Từ nghiên cứu đầu tiên của Toyota cho thấy khi phối hợp các dấu ấn giúp cho chẩn đoán UTBMTBG cho hơn 95% các trường hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi: Giá trị chẩn đoán cao nhất dựa vào điểm GALAD (mô

hình kết hợp AFP, AFP L3, PIVKA-II). Giá trị chẩn đoán thấp nhất dựa vào AFP; Tỷ lệ GALAD có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,822$ .

Giá trị cắt tối ưu là -1,90. Tại điểm cắt GALAD là -1,90, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là 93,3% và 88,9%.

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan, cần sàng lọc có hệ thống để phát hiện khối u nhỏ ở giai đoạn đầu. Mặc dù chiến lược chẩn đoán phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan đã được thay đổi cùng với sự phát triển kỹ thuật trong chẩn đoán hình ảnh, đo lường các dấu hiệu khối u đối với ung thư biểu mô tế bào gan đều đặn vẫn là một thực tế lâm sàng phổ biến.

AFP được sử dụng như một dấu ấn khối u đã nghiên cứu ở pha 5 để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan tuy nhiên, AFP thiếu độ nhạy và độ đặc hiệu thích hợp để giám sát hiệu quả [165], [166], [167]. Dữ liệu trong nghiên cứu của tác giả Jong Young Choi và cộng sự [168] đã cho thấy 38 (42,2%) trong số 90 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có AFP <20 ng/ml và 4 (5,1%) trong số 78 bệnh nhân không bị ung thư biểu mô tế bào gan có AFP >20 ng/ml, điều này hỗ trợ sự không phù hợp của AFP như một dấu ấn khối u được hiển thị bởi các báo cáo trước. Do đó, chúng tôi đã xác định các giá trị chẩn đoán riêng lẻ và kết hợp của AFP-L3 và PIVKA-II cho ung thư biểu mô tế bào gan theo các mức AFP (<20 ng/ml và <200 ng/ml), và điều tra các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm ảnh hưởng đến đo lường các giá trị của AFP-L3 và PIVKA-II.

AFP-L3 đã được báo cáo là nhạy hơn AFP đối với chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở khối u có kích thước nhỏ hoặc giai đoạn đầu [169], [149]. AFP-L3 cũng được biết là có độ đặc hiệu cao đối với ung thư biểu mô tế bào gan và phản ánh các đặc điểm khối u bao gồm sự biệt hóa kém. Độ đặc hiệu cao đối với ung thư biểu mô tế bào gan là một lợi thế quan trọng của

phép đo AFP-L3 và độ nhạy cao hơn mà không giảm đồng thời độ đặc hiệu rất hữu ích trong các thiết lập lâm sàng. Trong nghiên cứu hiện tại, độ đặc hiệu của AFP-L3 đối với ung thư biểu mô tế bào gan là 79,5% -97,3% ở tất cả bệnh nhân hoặc ở những bệnh nhân có mức AFP thấp. Các giá trị tương tự như trong các báo cáo trước đây cho thấy độ đặc hiệu của AFP-L3 đối với ung thư biểu mô tế bào gan là hơn 85% ở những bệnh nhân có tổng mức AFP thấp [163]. Nhìn chung, ở những bệnh nhân có mức AFP thấp, AFP-L3 (cắt 5%) thì có diện tích dưới đường cong AUROC hợp lý, độ nhạy và độ đặc hiệu (lần lượt là 0,824, 71,1% và 83,8%), đây là những kết quả phù hợp so với dữ liệu được báo cáo trước đây [163], [170].

Các mức AFP-L3 và PIVKA-II không có mối tương quan giữa chúng và hai mức này có thể là các dấu ấn bù cho nhau, phản ánh một hình thái phát triển khác nhau của UTBMTBG [171]. Trong phân tích đa biến của tác giả Jong Young Cho và cộng sự [168], AFP-L3 tương quan với tổng AFP và kích thước khối u. Ngược lại, PIVKA-II không có mối tương quan với AFP hoặc đặc điểm khối u, nhưng có mối tương quan với một số xét nghiệm chức năng gan bao gồm AST huyết thanh, bệnh lao, tiểu cầu và albumin. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của AFP-L3, PIVKA II ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có kích thước u < 2 cm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có kích thước >5cm ( $p < 0.05$ ). Có mối tương quan thuận giữa kích thước khối u với giá trị nồng độ AFP-L3, PIVKA-II và điểm GALAD.

Sự kết hợp giữa PIVKA-II và AFP-L3 đã cải thiện độ nhạy gần 90% và cho thấy diện tích dưới đường cong AUROC tăng đáng kể (0,939) ngay cả ở những bệnh nhân có AFP thấp. Ngoài ra, các xét nghiệm kết hợp cho thấy độ nhạy khoảng 90% khi phát hiện giai đoạn sớm, khối u ung thư biểu mô tế bào gan kích thước nhỏ hoặc đơn lẻ ở bệnh nhân có mức AFP thấp. Những kết

quả này cho thấy hai dấu ấn sinh học này cần được đo đồng thời và kết hợp với các xét nghiệm hình ảnh để cải thiện độ chính xác của chẩn đoán. Trong nghiên cứu hiện tại, diện tích dưới đường cong AUROC khi kết hợp PIVKA-II và AFP-L3 cho giá trị rất tốt, 0,921 với khoảng tin cậy 95%KTC 0,891 – 0,951. Nghiên cứu trước cho thấy AFP-L3 ở bệnh nhân ung thư gan giai đoạn đầu cùng với AFP thấp thì kết hợp AFP L3 và PIVKA-II đạt được độ nhạy từ 50% đến 60% đối với ung thư gan, và 80% đến 90% đối với ung thư gan có đường kính  $\geq 5$  cm [146]. Độ đặc hiệu trên 95%, cao hơn đáng kể so với xét nghiệm AFP tổng. Các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng 41% bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan có thể phát hiện sự gia tăng đáng kể giá trị AFP-L3 trong vài tháng đầu sau khi chẩn đoán hình ảnh ung thư gan [147]. Nghiên cứu của tác giả Y Pan cũng cho thấy độ đặc hiệu của AFP-L3 ở 125 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan là 91,4% và độ chính xác là 84,9%, cao hơn AFP [148]. Tuy nhiên, độ nhạy của AFP-L3 thấp, chỉ 70,4% và độ nhạy của nó là thấp nhất trong các dấu ấn riêng rẽ.

Kể từ khi PIVKA-II được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1984 khi tăng ở khoảng 90% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, một số nghiên cứu cho rằng PIVKA-II góp phần chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan và có thể đóng vai trò là dấu hiệu đặc hiệu cao cho ung thư biểu mô tế bào gan [172]. Nghiên cứu này cho thấy PIVKA-II ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn đáng kể so với các nhóm không ung thư gan khác và diện tích dưới đường cong AUROC là lớn nhất. Giá trị ngưỡng của PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư gan là 30,7 mAU/ml theo đường cong AUROC, và trong test riêng lẻ, PIVKA-II có độ nhạy cao nhất là 80,8% và độ chính xác cao nhất là 87,7%, và độ đặc hiệu cũng là 90,7%, tất cả các giá trị đều cao hơn AFP.

Do đó, ba dấu ấn AFP, AFP-L3 và PIVKA-II đều có những ưu điểm riêng. Nhiều nghiên cứu đã phát hiện ra rằng xét nghiệm kết hợp AFP, AFP-

L3 và PIVKA-II có thể cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán sớm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan [173]. Trong nghiên cứu của tác giả Y Pan và cộng sự, các giá trị tới hạn của PIVKA-II, AFP và AFP-L3 được quy định là 30,7 mAU/ml, 15,24 ng/ml và 7,26% theo phân tích đường cong AUROC và hiệu quả chẩn đoán của ba chỉ số phát hiện kết hợp đối với ung thư biểu mô tế bào gan đã được khám phá thêm. Xét nghiệm song song có thể cải thiện độ nhạy của chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Sự kết hợp của PIVKA-II, AFP, và AFP-L3 làm tăng độ nhạy lên 94,4%. Xét nghiệm song song có thể cải thiện độ đặc hiệu của chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, sự kết hợp giữa AFP, AFP-L3 và PIVKA-II đã tăng độ đặc hiệu lên 93,6%. Với kết quả ban đầu khảo sát trên 90 BN UTBMTBG chưa phải là nhiều nhưng chúng tôi ủng hộ trường phái nên sử dụng bộ ba dấu ấn AFP, AFPL3, PIVK2 trong thực hành lâm sàng phát hiện ung thư gan đặc biệt với mục đích phát hiện sớm khối u có thể can thiệp triệt để. AFPL3 và PIVA2 lại càng có giá trị trong những trường hợp chẩn đoán hình ảnh phát hiện khối u gan nhưng AFP không tăng-Tỷ lệ này chiếm không hề nhỏ gần 40% số BN UTBMTBG. Theo kiến nghị của chúng tôi những BN nhóm nguy cơ cao xơ gan viêm gan mạn có tăng AFPL3>10% hay PIVKA2 >40mAU/ml đều phải theo dõi chặt chẽ với nguy cơ phát hiện khối u gan sau 1 năm.

Vai trò của dấu ấn sinh học trong ung thư biểu mô tế bào gan đang gây tranh cãi. Ví dụ, dấu ấn sinh học nổi tiếng nhất trong ung thư biểu mô tế bào gan là AFP, đã tồn tại hơn 50 năm. Nhiều bác sĩ chuyên khoa gan mật sử dụng AFP như một phương tiện chẩn đoán, nhưng có lẽ có một số lượng các nhà thực hành lâm sàng không nghĩ rằng các dấu ấn sinh học là bất kỳ sự giúp đỡ nào vì nó tương đối không đặc hiệu. Do đó, có 2 trường phái, một trường phái tin rằng có một vai trò cho dấu ấn sinh học trong ung thư biểu mô tế bào gan và một trường phái thì không. Cho đến nay, tác giả Sarah Berhane và

cộng sự đã phát triển một công cụ dựa trên huyết thanh (GALAD) để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên các đo lường khách quan về giới tính, tuổi tác và 3 dấu ấn sinh học của AFP, AFP-L3 và PIVKA-II, tất cả đều có sẵn trên thị trường trên một nền tảng tiêu chuẩn duy nhất [164]. Mô hình này có tiềm năng được sử dụng trong cài đặt giám sát và có thể giảm thiểu một số hạn chế của sàng lọc siêu âm, bao gồm cả độ nhạy hạn chế ở bệnh nhân béo phì và ở bệnh nhân xơ gan tiến triển [174]. Mặc dù mô hình này có vẻ hoạt động tốt ở những bệnh nhân mắc bệnh sớm (được định nghĩa là kích thước khối u <5 cm) hơn là ở bệnh nhân mắc bệnh tiến triển, chúng tôi không thực hiện phân tích chi tiết về tác động của kích thước khối u lên tiện ích của mô hình. Điều này có tầm quan trọng trong thiết lập sàng lọc vì bệnh được phát hiện càng sớm thì cơ hội điều trị càng cao [175].

Tại Nhật Bản, các dấu ấn sinh học này hiện đang được sử dụng riêng lẻ hoặc thường xuyên hơn để tăng cường sàng lọc siêu âm thường quy, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng thay vì mô hình thống kê chính thức [105]. Sự kết hợp của các dấu hiệu ngày càng được công nhận để thêm tiện ích cho từng dấu ấn sinh học [176] và ở trong nghiên cứu của tác giả Sarah Berhane và cộng sự cho thấy một mô hình thống kê chính thức, được phát triển triển vọng, kết hợp các dấu hiệu đó là vượt trội so với các dấu hiệu riêng lẻ. Hơn nữa, khi hiệu suất mô hình được so sánh trực tiếp với kết quả thu được từ việc sử dụng kết hợp thông thường 3 dấu ấn sinh học trong thực hành lâm sàng tại Nhật Bản, đã có một sự cải thiện rõ ràng. Có lẽ điều này phản ánh mức tăng thông tin thu được từ các điểm đánh dấu riêng lẻ bằng cách coi chúng là các biến liên tục. Một số nghiên cứu gần đây đã xác nhận mất thông tin đáng kể khi các điểm giới hạn được áp dụng cho các biến liên tục [177].

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 vẫn cần một dấu ấn sinh học cụ thể và nhạy cảm hơn cho ung thư biểu mô tế bào gan, một cách tiếp cận khác là kết hợp những phương pháp hiện có. Do đó, các dấu ấn đã được kết hợp trong các mô hình BALAD (bilirubin, albumin, AFP-L3, AFP và PIVKA-II) và GALAD (giới tính, tuổi, AFP-L3, AFP và PIVKA-II) lần lượt nhằm cải thiện tiên lượng và chẩn đoán đối với UTBMTBG.

Việc lựa chọn sử dụng AFP, AFP-L3 và PIVKA-II để xây dựng mô hình dấu ấn sinh học ung thư biểu mô tế bào gan vì những dấu ấn sinh học đó đã được chọn vì chúng có sẵn trên nền tảng thương mại, đây là những xét nghiệm rất đặc trưng và có một lượng lớn dữ liệu về chúng từ Nhật Bản để phân tích thêm. Cách tốt nhất để kiểm tra hiệu suất của một mô hình như GALAD là xem xét diện tích của nó dưới đường cong. Con số này cung cấp một mô tả chung về mức độ tốt của một mô hình. AFP, AFP-L3 và PIVKA II đều thể hiện một số mức độ phân biệt chẩn đoán. Khi kết hợp 3 dấu ấn sinh học này, chẩn đoán sẽ cải thiện ở tất cả các quần thể và giai đoạn của bệnh. Mô hình GALAD rõ ràng tốt hơn so với sử dụng các dấu ấn sinh học riêng biệt. Chúng ta thường thắc mắc về độ nhạy và độ đặc hiệu của mô hình GALAD thì như thế nào. Điều quan trọng là độ nhạy và độ đặc hiệu có liên quan qua lại với nhau, vì vậy nếu độ nhạy cao, thì độ đặc hiệu sẽ giảm và ngược lại. Độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu theo thứ tự 0,85, tức là độ nhạy khoảng 85% và độ đặc hiệu khoảng 85%. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của mô hình GALAD khác nhau giữa các nhóm nhỏ và giai đoạn bệnh khác nhau, đó là lý do tại sao khu vực diện tích dưới đường cong AUROC đặc thù cho một dấu ấn sử dụng tốt hơn. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, mô hình GALAD để kiểm tra đối với các bệnh lý về gan, và các chủng tộc khác nhau. Mô hình dường như gần như hiệu quả không phân biệt căn nguyên bệnh. Một bản tóm tắt được trình bày tại Hiệp hội Nghiên cứu



về Gan của Châu Âu năm ngoái bởi Tiến sĩ Ju Dong Yang, thay mặt cho các đồng nghiệp tại Phòng khám Mayo, bao gồm cả điều tra viên chính, Tiến sĩ Lewis Roberts, đã kiểm tra việc sử dụng mô hình GALAD trong các nhóm khác nhau, bao gồm các chủng tộc khác nhau tại một số trung tâm lớn của Hoa Kỳ. Dưới sự bảo trợ của Mạng lưới nghiên cứu phát hiện sớm của Viện Ung thư Quốc gia, các nhà nghiên cứu đã kết luận rằng hiệu suất của mô hình GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan trong một đoàn hệ đa trung tâm của Hoa Kỳ là tuyệt vời.

#### **4.3. Giá trị AFP-L3, PIVKA II trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan bằng phương pháp nút mạch hóa chất, đốt sóng cao tần**

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá giá trị các dấu ấn AFP, AFP-L3, PIVKA-II trong theo dõi điều trị UTBMTBG bằng phương pháp kết hợp TACE và RFA. Đây chính là các BN UTBMTBG giai đoạn trung gian. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy từ 50-70% BN UTBMTBG nằm ở giai đoạn trung gian với thời gian sống thêm thấp sau 2 năm dưới 50%. UTBMTBG giai đoạn trung gian cực kỳ không đồng nhất về: Mức độ suy gan từ Child-pugh A đến Child-pugh B; Kích thước khối u từ 5-10cm và số khối u từ 4-10 khối u. Tuy nhiên theo hướng dẫn Barcelona, TACE được coi là lựa chọn đầu tiên cho tập hợp đông đảo các BN bị UTBMTBG không thuần nhất này. Bruix, người đầu tiên đề xuất mô hình Barcelona, đã cho rằng TACE không được chỉ định cho tất cả các trường hợp UTBMTBG ở giai đoạn trung gian, và chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp UTBMTBG với gan được bảo tồn chức năng. Do đó, việc xây dựng các chiến lược điều trị cho số BN UTBMTBG giai đoạn trung gian là một vấn đề đang được quan tâm rộng rãi. Khái niệm về sự không phù hợp của TACE gần đây đã được các tác giả đề xuất bao gồm 3 điều kiện chính.

**Bảng 4.3 Điều kiện không làm TACE của bệnh nhân UTBMTBG**

A	UTBMTBG không có khả năng đáp ứng với TACE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dựa vào 7 tiêu chuẩn</li> </ul>
B	BN UTBMTBG có chức năng gan kém đặc biệt ở những BN <ul style="list-style-type: none"> <li>• Child Pugh B</li> <li>• có ALBI2</li> </ul>
C	Không đáp ứng với TACE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Khối u kích thước lớn</li> <li>• Khối u ranh giới không rõ</li> <li>• Biệt hóa kém</li> <li>• Thâm nhiễm trong gan</li> <li>• Thay đổi Sarcomatous sau TACE</li> </ul>

Khoảng 20% bệnh nhân UTBMTBG được phân loại bị ảnh hưởng bởi BCLC-B, hoặc giai đoạn trung gian. Việc quản lý những bệnh nhân này, đã tạo nên những chiến lược mới trong điều trị UTBMTBG giai đoạn trung gian. Theo báo cáo của Piscaglia và Bolondi cho thấy cả hai bệnh nhân với chức năng gan vẫn được bảo tồn tốt (Child-Pugh A5 do albumin 4,8 g/dl, tổng số bilirubin 0,9 mg / dl, 0,99 INR) và chỉ hai nốt <3 cm và một bệnh nhân bị cổ trướng dai dẳng và vàng da (Child Pugh B) với khối u lớn sẽ được phân loại là UTBMTBG giai đoạn trung gian, do đó không phải tất cả bệnh nhân bị UTBMTBG ở giai đoạn trung gian sẽ nhận được lợi ích tương tự từ TACE, và một số bệnh nhân có thể lợi ích từ các lựa chọn điều trị khác [178].

Chúng tôi lựa chọn nhóm đối tượng được kết hợp bằng phương pháp TACE+RFA để theo dõi hiệu quả điều trị do điều kiện tại Việt Nam điều trị đa phương thức này dễ áp dụng hơn. Việc kết hợp TACE với các thuốc điều trị đích rất khó áp dụng do chi phí điều trị của thuốc điều trị đích khá cao. Mặt

khác kích thước khối u phát hiện ở Việt nam thường ở giai đoạn trung gian muộn hơn so với các nước khác trên thế giới.

Thất bại của các thử nghiệm lâm sàng khác nhau cho thấy rất cần phân tầng bệnh nhân giai đoạn trung gian dựa trên dấu ấn sinh học tiên lượng hoặc tiến hành các thăm dò khác, để hiểu được chính xác hơn về phương pháp điều trị ở bệnh nhân có khả năng đáp ứng điều trị từ TACE hoặc một liệu pháp kết hợp TACE nhất định: TACE+RFA, hoặc TACE+Thuốc điều trị đích. Việc phát hiện và xác nhận các dấu ấn sinh học để chẩn đoán, tiên lượng và điều trị UTBMTBG đã tiến bộ rất nhiều trong những năm gần đây do sự phát triển của các công nghệ mới để thu thập các loại dữ liệu khác nhau. Một số nghiên cứu đã tập trung vào giá trị tiên đoán của các dấu ấn sinh học đơn trị liệu để xác định đáp ứng TACE, nhiều trong số đó là các dấu ấn sinh học trong huyết thanh, đại diện cho một nhóm các ứng cử viên thường được sử dụng lâm sàng.

Sử dụng dấu ấn ung thư AFP-L3, chúng tôi đã ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan theo phân loại như sau:

- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 <10%, thời gian sống thêm là 708,1 ngày (95%KTC 645,8 – 770,5).
- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 trong khoảng 10-15%, thời gian sống thêm là 704,0 ngày (95%KTC 581,3 – 826,7).
- Đối với nhóm bệnh nhân có giá trị AFP-L3 >15%, thời gian sống thêm là 615,2 ngày (95%KTC 581,7 – 648,6).

Nghiên cứu tại Nhật trên 270 BN UTBMTBG được phẫu thuật, tác giả nhận thấy thời gian sống thêm của BN UTBMTBG có AFPL3<5% tốt hơn so với BN có AFPL3>5% [163].

Tác giả cũng nhận xét về tác dụng dự báo tái phát sớm của AFP-L3 ở BN UTBMTBG được phẫu thuật cắt gan cho thấy ở những BN AFP-L3>5% sau điều trị có tỷ lệ tái phát sớm và nhiều hơn.

Nghiên cứu gần đây nhất của tác giả Zhang về giá trị của AFP-L3 theo dõi sau điều trị UTBMTBG cho thấy giá trị rất tốt của AFP-L3 trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị ghép gan. Với 313 UTBMTBG và 307 BN có bệnh gan giai đoạn cuối tại Mayo Clinic 2000 – 2008, tác giả nhận thấy AFP và AFP-L3 được liên kết độc lập với giai đoạn đầu UTBMTBG. Tăng 10 ng/ml giá trị AFP và tăng 10% giá trị AFP-L3 có liên quan đến nguy cơ chẩn đoán UTBMTBG tăng 36,6% và 43,0% (OR = 1,37, 95%CI: 1,20-1,56 đối với AFP và OR 1,43; 95%CI: 1,18-1,58 đối với AFP-L3). Trong số 313 bệnh nhân UTBMTBG, 301 (96,2%) bệnh nhân đã được điều trị bằng (TACE) trước khi ghép. Bốn mươi bảy (15%) bệnh nhân bị tái phát khối u sau ghép (thời gian trung bình tái phát là 18,4 tháng). AFP-L3% có liên quan có ý nghĩa với tái phát UTBMTBG sau ghép gan. Cứ tăng 10% sau đợt TACE AFP-L3 có liên quan đến nguy cơ tái phát UTBMTBG tăng 48,2% sau khi ghép gan (OR = 1,48, KTC 95% 1,11 đến 1,97, p = 0,007). Tác giả kết luận: AFP-L3% có khả năng hữu ích trong việc dự đoán tái phát UTBMTBG sau ghép gan ở bệnh nhân Hoa Kỳ [179].

Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù áp dụng phương pháp điều trị kết hợp TACE+RFA tuy nhiên cũng cho thấy lợi ích nhất định của AFLP3 trong dự báo thời gian sống thêm và đáp ứng điều trị khối u.

Đã từ lâu, nồng độ AFP huyết thanh cao ở bệnh nhân UTBMTBG được xem xét một dấu hiệu cho sự đáp ứng điều trị kém. Các mức *cut off* dự báo tiên lượng điều trị UTBMTBG ở các tác giả là rất khác nhau, thông thường các tác giả lấy mức *cut off* là > 400, một số nghiên cứu là 261 ng/ml cho đến > 200ng/ml. Riaz đã báo cáo về các thay đổi của AFP sau điều trị như một phương pháp đánh giá đáp ứng khối u. Chúng tôi thấy rằng mức AFP huyết thanh ban đầu cao (> 25ng / ml) được dự đoán là sự tái phát sớm khối u. Điểm đánh giá cho sự tái phát sớm khối u với TACE (ART) cũng được coi là một dấu ấn sinh học hữu ích cho sự an toàn như hiệu quả, với mối quan hệ

mạnh mẽ với thời gian sống thêm ở BN UTBMTBG được điều trị bằng TACE. Tuy nhiên chỉ số ART mới chỉ được đánh giá rộng rãi ở châu Âu chứ chưa có nghiên cứu tiến hành tại Việt nam

Khi ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan theo phân loại PIVKA-II, chúng tôi nhận thấy đối với nhóm bệnh nhân có giá trị PIVKA-II  $\leq 40$ , thời gian sống thêm là 723,5 ngày (95% KTC 668,1 – 778,9), dài hơn so với nhóm bệnh nhân có giá trị PIVKA-II  $> 40$ , thời gian sống thêm là 584,8 ngày (95% KTC 522,8 – 646,7). PIVKA-II cũng được xem xét như một yếu tố tiên lượng độc lập dự báo tái phát sớm khối u và hiệu quả điều trị khối u theo nhiều nghiên cứu.

Tác giả Raoul và cộng sự cho rằng các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị TACE kém bao gồm: Điểm Child-Pugh, chức năng gan giảm, AFP, kích thước khối u, số lượng khối u, loại khối u, huyết khối tĩnh mạch cửa, nhiều đợt TACE [180]. Theo Shim và cộng sự cho thấy nhiễm virus viêm gan B, giai đoạn UICC đã sửa đổi (Giai đoạn 1) và đáp ứng với hóa trị là những yếu tố tiên lượng độc lập cho việc dự báo bệnh không tiến triển. Các biến chứng liên quan đến thất bại khi điều trị TACE, bao gồm chức năng gan bị suy yếu, vì vậy việc hỗ trợ sử dụng RFA thay vì điều trị TACE lặp đi lặp lại. Tác giả cho rằng sự kết hợp giữa TACE và RFA tạo ra hoạt động chống ung thư tổng hợp chống lại UTBMTBG, đặc biệt đối với các tổn thương lớn hơn không đáp ứng đủ với các phương pháp điều trị TACE hoặc RFA đơn thuần [181]. Nghiên cứu của Matsuda phỏng đoán rằng sự nhân lên của khối u không liên quan đến tình trạng tái phát UTBMTBG trong thời gian 1 năm. Ông cho rằng các yếu tố nguy cơ tái phát UTBMTBG sớm sau khi đạt CR bằng TACE bao gồm kích thước khối u lớn, sự hấp thu lipiodol và nồng độ AFP  $> 20$  ng/ml, nhưng không phải là số khối u [167]. Điều này cho thấy việc lựa chọn phương pháp điều trị UTBMTBG chịu tác động của rất nhiều yếu tố.

Sự kết hợp AFP, AFP-L3, PIVKA-II, Bilirubin, Albumin – Mô hình BALAD được phát triển bởi Tiến sĩ Hidenori Toyoda và các đồng nghiệp vào năm 2005 [182]. Sau đó, các đồng nghiệp của tác giả Philip J. Johnson ở Birmingham (Vương quốc Anh) đã hợp tác chặt chẽ với tác giả Toyoda để kết hợp dữ liệu gốc của họ với một số dữ liệu của tác giả Philip J. Johnson để thực hiện nghiêm ngặt phân tích thống kê để phát triển BALAD-2. Mô hình dấu ấn sinh học này rất giống với mô hình BALAD ban đầu; nó chỉ liên quan đến một phân tích thống kê phức tạp hơn và cung cấp một hiệu suất tốt hơn một chút. Khi chúng tôi ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan theo phân loại BALAD,

Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 1, thời gian sống thêm là 741,3 ngày (95% KTC 655,7 – 827,0).

Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 2, thời gian sống thêm là 736,5 ngày (95% KTC 616,4 – 856,6).

Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 3, thời gian sống thêm là 606,9 ngày (95% KTC 556,0 – 657,8).

Đối với nhóm bệnh nhân BALAD mức độ 4, thời gian sống thêm là 572 ngày (95% KTC 523,2 – 609,3).

Một nghiên cứu quốc tế lớn gần đây được tiến hành bởi Tiến sĩ Sarah Berhane và các đồng nghiệp đã mô tả chi tiết về việc sử dụng tiên lượng BALAD-2. Nghiên cứu của chúng tôi ủng hộ kết luận rằng BALAD-2 cung cấp một dấu hiệu cực kỳ tốt về tiên lượng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan bất kể nguyên nhân và kích thước ung thư. Điều này đã được xác nhận trong một nghiên cứu gần đây trên toàn quốc từ Nhật Bản được thực hiện bởi tác giả Toyoda và các đồng nghiệp. BALAD-2 cho thấy sức mạnh tiên lượng rõ ràng và sự cải thiện khiêm tốn về hiệu suất tiên lượng so với mô hình BALAD ban đầu trong tất cả các giai đoạn của bệnh và tất cả các nguyên nhân. Điểm số BALAD-2 là kết quả thứ cấp từ 3 dấu ấn sinh học AFP, AFP-

L3 và PIVKA-II, cùng với điểm số GALAD được coi là quan trọng hơn trong nhiều báo cáo trước. Tại các cơ sở y tế đã tiến hành xác định được AFP, AFP-L3 và PIVKA-II việc tính toán GALAD hay BALAD-2 nên được tiến hành thường quy. Bởi vì 3 dấu ấn sinh học này dù sao cũng đang được đo, nên thông tin có thể được sử dụng cho mô hình BALAD-2 cho tiên lượng ung thư biểu mô tế bào gan.

\* Mô hình GALAD chẩn đoán sử dụng 3 dấu ấn sinh học giống như mô hình BALAD nhưng xem xét giới tính và tuổi tác. Sự khác biệt chính giữa sử dụng dấu ấn sinh học riêng lẻ của tác giả Toyoda và đồng nghiệp và việc sử dụng mô hình GALAD là điểm cắt dấu sinh học được sử dụng trước đó là dương hoặc âm, trong khi mô hình GALAD xem xét các dấu ấn sinh học riêng lẻ ở định dạng liên tục. Sử dụng một định dạng liên tục có lẽ tốt hơn so với sử dụng các giá trị cut-off được xác định trước.

Khi chúng tôi ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan theo ngưỡng cut-off GALAD -1,90.

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $<-1,90$ , thời gian sống thêm là 718,8 (95%KTC 664,7 – 772,8).

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $\geq-1,90$ , thời gian sống thêm là 623,0 (95%KTC 587,4 – 664,7).

Bên cạnh đó, khi ước tính thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan theo ngưỡng cut-off GALAD -0,36.

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $<-0,36$ , thời gian sống thêm là 802,0 (95%KTC 756,5 – 848,9);

- Đối với nhóm bệnh nhân GALAD  $\geq-0,36$ , thời gian sống thêm là 714,7 (95%KTC 659,3 – 770,0).

Điểm GALAD dường như tỷ lệ thuận với khối tế bào khối u. Do đó, các nhà khoa học hy vọng, mô hình GALAD có thể hữu ích cho việc theo dõi điều trị. Nhiều tranh cãi hơn, điểm số dường như được nâng lên trước khi ung

thư có thể được nhìn thấy khi làm xét nghiệm, điều đó có nghĩa là nó có thể có vai trò trong thiết lập giám sát để chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu hơn về cả hai vấn đề này. Một lợi thế của mô hình GALAD là nó hoàn toàn khách quan; nó không yêu cầu bất kỳ yếu tố chủ quan hoặc giải thích hình ảnh X quang nào. Một ưu điểm khác của mô hình GALAD là dễ dàng xác định điểm số, có thể được thực hiện bằng máy tính trực tuyến (ví dụ: tại trang website <http://www.mayoclinic.org/medicalprofessionals/modelendstagaliverdisease/galad>) hoặc một ứng dụng điện thoại thông minh. Một nhược điểm của mô hình GALAD (cũng áp dụng cho BALAD-2) là hiện tại, tương đối ít phòng thí nghiệm sẽ thực hiện đầy đủ 3 xét nghiệm dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II. Các phòng thí nghiệm như vậy có rất nhiều ở Nhật Bản và bắt đầu tăng tại Châu Âu và Hoa Kỳ, nhưng chưa được phổ biến rộng rãi. Một nhược điểm thứ hai, phổ biến đối với tất cả các phương pháp tiếp cận huyết thanh học trong chẩn đoán sớm, đó là mặc dù mô hình GALAD có thể gợi ý rằng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan đã phát triển, nhưng không nói nó nằm ở đâu. Chỉ có hình ảnh có thể giúp các bác sĩ lâm sàng giải quyết được vấn đề này.

Trong nghiên cứu này, để đánh giá kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp nút mạch đốt song cao tần, chúng tôi đã sử dụng phiên bản cập nhật năm 2014 về Hướng dẫn thực hành lâm sàng để quản lý ung thư biểu mô tế bào gan: Cập nhật năm 2014 của Nhóm nghiên cứu ung thư gan do JSH đề xuất đã được thảo luận và phê duyệt tại cuộc họp đồng thuận được tổ chức tại Hội nghị thường niên lần thứ 50 Nhóm nghiên cứu ung thư gan của Nhật Bản (ngày 5 tháng 6 năm 2014, Kyoto). Theo phân loại này, có 62 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan đáp ứng với điều trị (68,9%), và 28 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không đáp ứng với điều trị (31,1%).



Chúng tôi đã sử dụng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt, chúng tôi thu được kết quả là tỷ lệ AFP-L3 có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,540$ ; giá trị cắt tối ưu là 18,2%; Tỷ lệ AFP có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,492$ ; giá trị cắt tối ưu là 22,0 (ng/ml); Tỷ lệ PIVKA-II có:  $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,492$ ; giá trị cắt tối ưu là 240 (mAU/ml).

Đối với tiên lượng điều trị theo phân loại của Hội gan mật Nhật Bản 2014, chúng tôi nhận thấy,

- Điểm *cut-off* của giá trị của giá trị AFP là 22,0 ng/ml, ứng với độ nhạy 74,2% và độ đặc hiệu 75,0%. Như vậy với nghiên cứu ban đầu, chúng tôi tìm thấy với AFP <22ng/ml sẽ có thời gian sống thêm tốt hơn và đáp ứng điều trị tốt hơn.

- Điểm *cut-off* của giá trị AFP-L3 là 18,2%, ứng với độ nhạy 79,0% và độ đặc hiệu 75,0%. Với BN có AFP-L3 <18,2% sẽ có đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm tốt hơn.

- Điểm *cut-off* của giá trị PIVKA-II là 240 (mAU/ml), ứng với độ nhạy 79,0% và độ đặc hiệu 75,0%. Với BN có PIVKAI >240Mau/ml sẽ có đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm kém hơn

Trong thực hành lâm sàng không thể phủ nhận vai trò quan trọng của chẩn đoán hình ảnh X quang trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Như đã đề cập trước đó, điểm số GALAD có thể cho biết bệnh nhân có bị ung thư hay có khả năng phát triển hay không nhưng GALAD không thể chỉ ra vị trí khối u. Các nghiên cứu cho thấy AFPL3 có thể tăng cao trước khi khối u xuất hiện 21 tháng. Nhưng trong thực tế lâm sàng, việc áp dụng các phương pháp điều trị đơn thức hay đa thức; đặc biệt là điều trị sớm, cần biết chính xác vị trí của ung thư. Chúng tôi rất hy vọng với kết quả bước đầu này có thể phát hiện đối tượng nguy cơ rất cao nhằm phát hiện UTBMTBG ở giai đoạn sớm cũng như phát hiện tái phát sớm. Những hạn chế tiềm năng của nghiên cứu của chúng tôi bao gồm số lượng nhỏ những bệnh nhân ung thư biểu mô tế

bào gan được chẩn đoán ở giai đoạn trung gian, thiếu ngẫu nhiên (do chi phí xét nghiệm AFP, AFPL3, PIVKAIII khá cao ở Việt nam) và thời gian theo dõi sau điều trị chưa đạt đến 2 năm. Kết quả của chúng tôi phải được xác nhận với số lượng bệnh nhân lớn hơn với các đối tượng kiểm soát phù hợp với lứa tuổi và giới tính. Do hạn chế về nguồn lực đối với triển khai nghiên cứu, nên nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại ở thời gian theo dõi 6 tháng sau điều trị, và chưa thể đánh giá được kết quả điều trị lâu dài. Một thực tế là bệnh nhân khó khăn trong di chuyển đến bệnh viện nơi tiến hành nghiên cứu, do đó các thông tin theo dõi về sau có thể không đầy đủ. Vì các dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II đã được đề xuất như một dấu hiệu tiên lượng ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan, các nghiên cứu trong tương lai nên sử dụng phân tích dữ liệu của các dấu ấn sinh học này theo chiều dọc hoặc các nghiên cứu về ảnh hưởng của AFP-L3 đến tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan sau điều trị dài hạn là cần thiết. Mặc dù có những hạn chế này, nghiên cứu hiện tại một lần nữa xác định vai trò quan trọng của ba dấu ấn AFP, AFP-L3 và PIVKA-II là các dấu hiệu khối u hữu ích để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

## KẾT LUẬN

Với 90 BN UTBMTBG được điều trị phối hợp RFA và TACE có theo dõi AFP, AFP-L3, PIVKA II định kỳ, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

### **1. Khảo sát giá trị AFP, AFP –L3, PIVKA II và GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát.**

- Ngưỡng cắt tối ưu của AFP, AFP-L3, PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 12,6ng/ml; 10%; 42,5 mAU/ml.

- AFP có giá trị AUROC 0,805; Độ nhạy: 66,7%; Độ đặc hiệu: 64,4%.  
Giá trị dự báo dương tính: 65,2%; Giá trị dự báo âm tính: 65,9%

- AFP-L3 có giá trị AUROC 0,872; Độ nhạy: 83,3%; Độ đặc hiệu: 83,3%. Giá trị dự báo dương tính: 83,3%; Giá trị dự báo âm tính: 83,3%

- PIVKA-II có giá trị AUROC 0,874; Độ nhạy: 85,6%; Độ đặc hiệu: 70,0%. Giá trị dự báo dương tính: 74,0%; Giá trị dự báo âm tính: 82,9%

- Mô hình GALAD có giá trị chẩn đoán UTBMTBG cao nhất so với từng dấu ấn. Giá trị chẩn đoán tối ưu của GALAD là -1,90; AUROC 0,969.

- Với BN có AFP<20ng/ml, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD có giá trị ngưỡng cắt tối ưu tương ứng là 10,0%, 25 (mAU/ml) và -2,27.

**2. Giá trị AFP- L3, PIVKA-II và BALAD trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị UTBMTBG nguyên phát bằng phương pháp nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần.**

- AFP-L3 có giá trị dự báo tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan RFA phối hợp với TACE. Giá trị AFP-L3 càng cao thì thời gian sống thêm càng ngắn với AFP-L3 <10%, thời gian sống thêm là 708,1 ngày.

AFP-L3 từ 10-15%, thời gian sống thêm là 704,0 ngày. AFP-L3 >15%, thời gian sống thêm là 615,2 ngày.

- PIVKA-II có giá trị dự báo tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan RFA phối hợp TACE. Giá trị PIVKA-II càng cao thì thời gian sống thêm càng ngắn với PIVKA-II $\leq$ 40, thời gian sống thêm là 723,5; PIVKA-II >40 có thời gian sống thêm là 584,8 ngày.

- Mô hình BALAD có giá trị dự báo và theo dõi hiệu quả điều trị khối u gan RFA phối hợp TACE. Thời gian sống thêm giảm dần theo phân loại BALAD từ mức độ 1 đến 4.

- Mô hình GALAD có giá trị dự báo kết quả điều trị khối u: Đối với nhóm bệnh nhân GALAD <-1,90, thời gian sống thêm là 718,8 ngày cao hơn nhóm GALAD >1,9 với thời gian sống thêm 623,0 ngày.

- AFP-L3, AFP và PIVKA-II có ngưỡng cắt tối ưu tương ứng là 18,2%, 22,0 (ng/ml), và 240 (mAU/ml) có giá trị dự báo đáp ứng điều trị (đáp ứng điều trị theo Hiệp Hội Gan Mật Nhật Bản với BN UTBMTBG TACE) và thời gian sống thêm.

## **KHUYẾN NGHỊ**

- Nên sử dụng bộ ba dấu ấn AFP, AFPL3, PIVKAI<sup>II</sup> và mô hình GALAD trong sàng lọc những BN có nguy cơ cao UTBMTBG: Nam giới, bệnh gan mạn, nhiễm virus B, nhiễm virus C, trên 40 tuổi.
- Với các BN mắc bệnh gan mạn có AFP bình thường đặc biệt chú ý làm AFPL3 và PIVKAI<sup>II</sup> nhằm phát hiện sớm UTBMTBG
- Nên sử dụng mô hình BALAD, ALBI để phân tầng BN UTBMTBG chính xác hơn trong việc lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng thời gian sống thêm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray, F., et al., *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): p. 394-424.
2. Nguyễn Bá Đức, *Nghiên cứu dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị, phòng chống một số bệnh ung thư ở Việt Nam (vú, gan, dạ dày, phổi, máu)*. Báo cáo tổng kết khoa học kỹ thuật đề tài cấp nhà nước. 2006, Bệnh viện K.
3. Mai Hồng Bằng, *Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng các phương pháp can thiệp qua da*. 2011, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
4. Elshamy, M., et al., *Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria*. World journal of hepatology, 2016. **8**(21): p. 874.
5. Mazzaferro, V., et al., *Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence- based analysis of 15 years of experience*. Liver transplantation, 2011. **17**(S2): p. S44-S57.
6. Dufour, J.-F., *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. European journal of cancer, 2012. **2012**(48 (5)): p. 599-641.
7. Rhim, H. and H.K. Lim, *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons*. Gut and liver, 2010. **4**(Suppl 1): p. S113.
8. Shiina, S., et al., *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(4): p. 569.
9. Li, Y. and W.F. Simonds, *Recent advances in the management of endocrine malignancies associated with hereditary*

*hyperparathyroidism syndromes*. International Journal of Endocrine Oncology, 2017. **4**(2): p. 85-102.

10. Feng, Z., *Minshan Chen: combination of TACE and RFA can improve the treatment of HCC*. Annals of translational medicine, 2013. **1**(1).
11. Peng, Z.-W., et al., *Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial*. Journal of clinical oncology, 2012. **31**(4): p. 426-432.
12. Nanashima, A., et al., *Tumor marker levels before and after curative treatment of hepatocellular carcinoma as predictors of patient survival*. Digestive diseases and sciences, 2011. **56**(10): p. 3086-3100.
13. Park, H. and J.Y. Park, *Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma*. BioMed research international, 2013. **2013**.
14. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
15. EAftSot, Liver., *EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology, 2012. **56**(4): p. 908-943.
16. Omata, M., et al., *Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update*. Hepatology international, 2017. **11**(4): p. 317-370.

17. Makuuchi, M., *Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma-the Japan society of hepatology 2009 update*. Hepatol Res, 2010. **40**(1): p. 2-144.
18. Bộ Y tế, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát số 5250/GĐ – BYT*. 2012: Hà Nội.
19. Kempson R.L., “*Vascular tumors*”, *Tumors of the soft tissues, Lavoisier*. 2001: p. 307-369.
20. Schwart S. I., “*Cysts and benign tumors*”, *Maingot’S Abdominal Operations, Appleton-Century-Crofts*. 1985.
21. Noda, T., et al., *Adult capillary hemangioma of the liver: report of a case*. Surgery today, 2005. **35**(9): p. 796-799.
22. Nguyễn Duy Huê, “*Siêu âm gan và đường mật*”, *Siêu âm tổng quát, Sách JICA*. 2001.
23. Nguyễn Duy Huê, “*Chụp cắt lớp vi tính gan và đường mật*”, *chụp cắt lớp vi tính, Tài liệu đào tạo JICA*. 2002: p. 123-127.
24. Hoàng Đức Kiệt, *Cộng hưởng từ bụng và tiểu khung*. 2016, Hà Nội: Nhà xuất bản y học.
25. Almand, B., et al., *Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer*. The Journal of Immunology, 2001. **166**(1): p. 678-689.
26. Cho, Y.K., et al., *Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1284-1290.
27. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-89.



28. McMasters, K.M., *Hepatocellular Carcinoma:: Targeted Therapy and Multidisciplinary Care*. 2010: Springer Science & Business Media.
29. de Baère, T., et al., *Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors*. American Journal of Roentgenology, 2003. **181**(3): p. 695-700.
30. Mulier, S., et al., *Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours*. British journal of surgery, 2002. **89**(10): p. 1206-1222.
31. Livraghi, T., *Complications after cool-tip RF ablation of liver cancer: initial report of the Italian Multicenter Cooled-tip RF Study Group*. Radiology, 2000. **217**: p. 27.
32. Choi, H., et al., *Radio-frequency ablation of liver tumors: assessment of therapeutic response and complications*. Radiographics, 2001. **21**(suppl\_1): p. S41-S54.
33. Liang, P., et al., *Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation*. Radiology, 2005. **235**(1): p. 299-307.
34. Sergio, A., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness*. American Journal of Gastroenterology, 2008. **103**(4): p. 914-921.
35. Bruix, J. and J.M. Llovet, *Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(3): p. 519-524.
36. Dhanasekaran, R., et al., *Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)*. Journal of surgical oncology, 2010. **101**(6): p. 476-480.

37. Watkinson, A., et al., *Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study*. 2010.
38. Liapi, E. and J.-F.H. Geschwind, *Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization?* *Cardiovascular and interventional radiology*, 2011. **34**(1): p. 37-49.
39. Phạm Minh Thông, *Siêu âm tổng quát*. Sách chuyên khảo dùng cho bậc sau đại học. 2017: Nhà xuất bản Đại học Huế.
40. Kono, Y., et al., *Contrast enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS®): the official version by the American College of radiology (ACR)*. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 2017. **38**(01): p. 85-86.
41. Zheng, S.-G., H.-X. Xu, and L.-N. Liu, *Management of hepatocellular carcinoma: the role of contrast-enhanced ultrasound*. *World journal of radiology*, 2014. **6**(1): p. 7.
42. Wobser, H., et al., *Evaluation of treatment response after chemoembolisation (TACE) in hepatocellular carcinoma using real time image fusion of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and computed tomography (CT)-preliminary results*. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 2014. **57**(2): p. 191-201.
43. Shi, W., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography used for post-treatment responses evaluation of radiofrequency ablations for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. *The British journal of radiology*, 2016. **89**(1064): p. 20150973.
44. Granata, V., et al., *Surveillance of HCC Patients after Liver RFA: Role of MRI with Hepatospecific Contrast versus Three-Phase CT Scan—*

*Experience of High Volume Oncologic Institute. Gastroenterology research and practice, 2013. 2013.*

45. Lencioni, R. and J.M. Llovet. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. in Seminars in liver disease. 2010. © Thieme Medical Publishers.*
46. Yoshizawa, H., *Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. Oncology, 2002. 62(Suppl. 1): p. 8-17.*
47. Sun, C.-A., et al., *Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. American journal of epidemiology, 2003. 157(8): p. 674-682.*
48. Ghebranious, N. and S. Sell, *Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice. Hepatology, 1998. 27(2): p. 383-391.*
49. Yang, J., et al., *Validation of the GALAD score for hepatocellular carcinoma diagnosis in a US cohort. Journal of Hepatology, 2016. 64(2): p. S330.*
50. Berhane, S., et al., *Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2016. 14(6): p. 875-886. e6.*
51. Caviglia, G.P., et al., *Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. Hepatology Research, 2016. 46(3): p. E130-E135.*
52. Morimoto, M., et al., *Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized*

*controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization.* Cancer, 2010. **116**(23): p. 5452-5460.

53. Veltri, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC).* European radiology, 2006. **16**(3): p. 661-669.
54. Yang, W., et al., *Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment.* Hepatol Res, 2009. **39**(3): p. 231-40.
55. Akamatsu, M., et al., *Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial.* Liver International, 2004. **24**(6): p. 625-629.
56. Marelli, L., et al., *Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies.* Cancer treatment reviews, 2006. **32**(8): p. 594-606.
57. Dhanasekaran, R., et al., *Chemoembolization combined with RFA for HCC: survival benefits and tumor treatment response.* Journal of Cancer Therapy, 2013. **4**(2): p. 493.
58. Wang, X., et al., *Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: a time-to-event meta-analysis.* Korean journal of radiology, 2016. **17**(1): p. 93-102.

59. Yan, S., D. Xu, and B. Sun, *Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. *Digestive diseases and sciences*, 2012. **57**(11): p. 3026-3031.
60. Livraghi, T., *Radiofrequency ablation, PEIT, and TACE for hepatocellular carcinoma*. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2003. **10**(1): p. 67-76.
61. Akhundi, A. and A. Habibi-Yangjeh, *Novel g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>/Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nanocomposites: fast microwave-assisted preparation and enhanced photocatalytic performance towards degradation of organic pollutants under visible light*. *Journal of colloid and interface science*, 2016. **482**: p. 165-174.
62. DeSantis, M., et al., *In situ nanocarbon assisted microwave therapy (NAMT) for application of targeting human prostate tumor cells in nude mice causing cytotoxic thermal ablation using extremely short cycle microwave energy as primary therapy*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2013. **24**(4): p. S116-S117.
63. McDonnell, A.M., A.K. Nowak, and R.A. Lake. *Contribution of the immune system to the chemotherapeutic response*. in *Seminars in immunopathology*. 2011. Springer.
64. Liu, S.-H., et al., *CT-guided percutaneous chemoablation using an ethanol-ethiodol-doxorubicin emulsion for the treatment of metastatic lymph node carcinoma: a comparative study*. *Technology in cancer research & treatment*, 2013. **12**(2): p. 165-172.
65. Zuo, T.-Y., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization combined with simultaneous computed tomography-guided radiofrequency*

- ablation for large hepatocellular carcinomas*. Chinese medical journal, 2017. **130**(22): p. 2666.
66. Peng, Z.-W., et al., *Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial*. Radiology, 2012. **262**(2): p. 689-700.
  67. Hou, Y.-F., et al., *Combined hepatectomy and radiofrequency ablation versus TACE in improving survival of patients with unresectable BCLC stage B HCC*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2016. **15**(4): p. 378-385.
  68. Wang, Z.-J., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization followed by immediate radiofrequency ablation for large solitary hepatocellular carcinomas*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2013. **19**(26): p. 4192.
  69. Okamura, Y., et al., *The tumor marker score is an independent predictor of survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma*. Surgery today, 2015. **45**(12): p. 1513-1520.
  70. Arai, T., et al., *Assessment of treatment outcomes based on tumor marker trends in patients with recurrent hepatocellular carcinoma undergoing trans-catheter arterial chemo-embolization*. International journal of clinical oncology, 2014. **19**(5): p. 871-879.
  71. Slomiany, B. and A. Slomiany, *Helicobacter pylori-induced gastric mucosal TGF- $\alpha$  ectodomain shedding and EGFR transactivation involves Rac1/p38 MAPK-dependent TACE activation*. Inflammopharmacology, 2016. **24**(1): p. 23-31.
  72. Guo, W., et al., *Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection*

(SR) on Survival Outcome of Early Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. 2015.

73. Sohn, M.-H., et al., *F-18 FDG PET/CT findings of huge cholesterol granuloma in multiple ribs*. Clinical nuclear medicine, 2011. **36**(10): p. 942-944.
74. Ravaioli, M., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down- staging in patients initially outside the Milan selection criteria*. American Journal of Transplantation, 2008. **8**(12): p. 2547-2557.
75. Golfieri, R., et al., *Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (< 5 cm) hepatocellular carcinomas*. Hepatology, 2011. **53**(5): p. 1580-1589.
76. Ng, K.K., et al., *Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma*. Journal of gastrointestinal surgery, 2008. **12**(1): p. 183-191.
77. Lin, S.-M., et al., *Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq$  4 cm*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1714-1723.
78. Chen, M.-S., et al., *A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma*. Annals of surgery, 2006. **243**(3): p. 321.
79. Cammà, C., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study*. Journal of hepatology, 2005. **42**(4): p. 535-540.
80. Tateishi, R., et al., *Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases*. Cancer:

Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **103**(6): p. 1201-1209.

81. Siriapisith T, Siwasattayanon P, and Tongdee T, *Radiofrequency ablation alone versus radiofrequency ablation combined with chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma*. J Med Assoc Thai, 2012. **95**: p. 430–436.
82. Li, J.X., et al., *The influence on liver function after transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma*. J Formos Med Assoc, 2012. **111**(9): p. 510-5.
83. Li, S., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization combined with CT-guided percutaneous thermal ablation versus hepatectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma*. Chin J Cancer, 2015. **34**(6): p. 254-63.
84. Liu, H., et al., *Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria*. Br J Surg, 2016. **103**(4): p. 348-56.
85. Takuma, Y., et al., *Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria*. Radiology, 2013. **269**(3): p. 927-937.
86. Yamakado, K., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 260-266.



87. Handel, M.C., *Langzeitergebnisse der multimodalen Therapie des Hepatocellulären Carcinoms*. 2013, Universität Ulm.
88. Kagawa, T., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection*. *Cancer*, 2010. **116**(15): p. 3638-3644.
89. Best, J., et al., *The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2016. **54**(12): p. 1296-1305.
90. Wongjarupong, N., et al., *Model combining pre-transplant tumor biomarkers and tumor size shows more utility in predicting hepatocellular carcinoma recurrence and survival than the BALAD models*. *World journal of gastroenterology*, 2018. **24**(12): p. 1321.
91. Anh, P.T.H., et al., *Cancer in the population of Hanoi, Vietnam, 1988-1990*. *British journal of cancer*, 1993. **68**(6): p. 1236-1242.
92. Cordier, S., et al., *Viral infections and chemical exposures as risk factors for hepatocellular carcinoma in Vietnam*. *International journal of cancer*, 1993. **55**(2): p. 196-201.
93. Nguyen, V.T.T., M.L. McLaws, and G.J. Dore, *Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007. **22**(12): p. 2093-2100.
94. Ishizaki, A., et al., *Discrepancies in prevalence trends for HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in Haiphong, Vietnam from 2007 to 2012*. *PloS one*, 2017. **12**(6): p. e0179616.

95. Nguyen, V.T.T., M.G. Law, and G.J. Dore, *An enormous hepatitis B virus- related liver disease burden projected in Vietnam by 2025*. Liver International, 2008. **28**(4): p. 525-531.
96. Nguyen, T.H., et al., *A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination*. Vaccine, 2014. **32**(2): p. 217-222.
97. Trần Thị Tân, *Đánh giá giá trị điểm GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, Chuyên ngành nội khoa*. 2019, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
98. Đậu Quang Liêu, *Giá trị AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, Chuyên ngành nội khoa*. 2017, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
99. Nguyễn Bá Vượng, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và sự đáp ứng của AFP, AFP-L3, PIVKA-II huyết thanh sau điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, Chuyên ngành nội khoa*. 2018, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
100. Oka, H., et al., *Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutinin- reactive  $\alpha$ - fetoprotein 1*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2001. **16**(12): p. 1378-1383.
101. Johnson, J.A., et al., *Use of AUDIT- based measures to identify unhealthy alcohol use and alcohol dependence in primary care: a validation study*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2013. **37**: p. E253-E259.
102. Vũ Thị Hạnh Như, *Giá trị của các phân loại child-pugh, meld, okuda và barcelona trong đánh giá tiên lượng sống ở bệnh nhân ung thư biểu*

- mô tế bào gan*. Tạp Chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, 2011. **15**: p. 267.
103. Mohammadi, H., et al., *Using the Albumin-Bilirubin (ALBI) grade as a prognostic marker for radioembolization of hepatocellular carcinoma*. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2018. **9**(5): p. 840.
104. GALAD Calculator - Medical Professionals - Mayo Clinic. 09/18/2019]; Available from: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/galad-calculator/itt-20434656>.
105. Kudo, M., et al., *JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan*. Liver cancer, 2014. **3**(3-4): p. 458-468.
106. Riaz, A., et al., *Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(34): p. 5734-5742.
107. Bosch, F.X., et al., *Primary liver cancer: worldwide incidence and trends*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. S5-S16.
108. Vương Thu Hà, *Nghiên cứu hiệu quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3 cm bằng phương pháp nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần*. 2015, Trường Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
109. Vũ Mạnh Duy, *Khảo sát nồng độ PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có AFP  $\leq 20$  ng/mL tại bệnh viện Bạch Mai*. 2017, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.

110. Đào Việt Hằng, *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u*. 2016, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
111. Jin Hyong Kim, H.J.w., Yong Moon Shin, Sung Hee Kim, Hyun Ki Yoon, Kyu- Bo Sung, Pyo Nyun Kim *Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma : Transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone* Ann Surg Oncol 2011. **18**: p. 1624-1629.
112. Haruyuki Takaki, K.Y., Hirochi Sahurai, Atsuhiko Nakasuda, Katsuya shiraki, Syuji Isaji, Kan Takeda *Radiofrequency ablation combined with chemoembolization:treatment of recurrent hepatocellular carcinomas after hepatectomy* AJR, 2011. **197**: p. 488-494.
113. Trần Văn Huy, *Nghiên cứu dấu ấn của virus viêm gan B,C và đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan*. 2003, Đại học Huế.
114. Nguyễn Tiến Thịnh, Phạm Minh Thông, *Kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3 cm bằng tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần* Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2011. **6**(4): p. 9-16.
115. El-Serag, H.B., et al., *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update*. Annals of internal medicine, 2003. **139**(10): p. 817-823.
116. Kim, M.N., B.K. Kim, and K.-H. Han, *Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region*. Journal of gastroenterology, 2013. **48**(6): p. 681-688.
117. Giannini, E.G., et al., *Determinants of alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for its clinical use*. Cancer, 2014. **120**(14): p. 2150-2157.

118. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. International journal of cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-2917.
119. Carcinoma, A.P.W.P.o.P.o.H., *Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: Consensus statements*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010. **25**(4): p. 657-663.
120. Oh, C.-M., et al., *Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013*. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association, 2016. **48**(2): p. 436.
121. Do Seon Song, S.H.B., *Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period*. Clinical and molecular hepatology, 2012. **18**(3): p. 258.
122. Youk, C.M., et al., *Early diagnosis and improved survival with screening for hepatocellular carcinoma*. The Korean journal of hepatology, 2003. **9**(2): p. 116-123.
123. Chaiteerakij, R., B.D. Addissie, and L.R. Roberts, *Update on biomarkers of hepatocellular carcinoma*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015. **13**(2): p. 237-245.
124. Daniele, B., et al.,  *$\alpha$ -fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. S108-S112.
125. Pepe, M.S., et al., *Phases of biomarker development for early detection of cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2001. **93**(14): p. 1054-1061.
126. Sengupta, S. and N.D. Parikh, *Biomarker development for hepatocellular carcinoma early detection: current and future perspectives*. Hepatic oncology, 2017. **4**(4): p. 111-122.

127. Vũ Văn Khiên, *Giá trị chẩn đoán theo dõi và tiên lượng ung thư biểu mô tế bào gan của Alpha-fetoprotein (AFP) và AFP có ái lực với Lectin*. 2000, Học viện Quân Y: Hà Nội. p. 143.
128. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. *Hepatology*, 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
129. Singal, A.G., et al., *Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2012. **21**(5): p. 793-799.
130. Yang, J.D., et al., *Improved performance of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis in HCV cirrhosis with normal alanine transaminase*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2017. **26**(7): p. 1085-1092.
131. Lok, A.S., et al., *Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin and  $\alpha$ -fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(2): p. 493-502.
132. Lee, E., et al., *Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of  $\alpha$ -fetoprotein, over time*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013. **11**(4): p. 437-440.
133. Omata, M., et al., *Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma*. *Hepatology international*, 2010. **4**(2): p. 439-474.
134. Durazo, F.A., et al., *Des-  $\gamma$ - carboxyprothrombin,  $\alpha$ - fetoprotein and AFP- L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2008. **23**(10): p. 1541-1548.

135. Marrero, J.A., et al.,  *$\alpha$ -fetoprotein, des- $\gamma$  carboxyprothrombin, and lectin-bound  $\alpha$ -fetoprotein in early hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 110-118.
136. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma*. Liver transplantation, 2004. **10**(S2): p. S115-S120.
137. Singal, A.G., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail?* The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(3): p. 425.
138. Tan, C.H., S.-C.A. Low, and C.H. Thng, *APASL and AASLD consensus guidelines on imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: a review*. International journal of hepatology, 2011. **2011**.
139. Liebman, H.A., et al., *Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1984. **310**(22): p. 1427-1431.
140. Imamura, H., et al., *Prognostic significance of anatomical resection and des-  $\gamma$ - carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma*. British journal of surgery, 1999. **86**(8): p. 1032-1038.
141. Koike, Y., et al., *Des-  $\gamma$ - carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective analysis of 227 patients*. Cancer, 2001. **91**(3): p. 561-569.
142. Poté, N., et al., *Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion*. Journal of hepatology, 2015. **62**(4): p. 848-854.
143. Gao, J., et al., *Clinical application studies on AFP-L3 detected by micro-spin column method*. Zhonghua shi yan he lin chuang bing du

- xue za zhi= Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi= Chinese journal of experimental and clinical virology, 2010. **24**(6): p. 461-463.
144. Taketa, K., et al., *A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive  $\alpha$ -fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma.* Cancer research, 1993. **53**(22): p. 5419-5423.
  145. Kumada, T., et al., *Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus.* Journal of gastroenterology, 2011. **46**(4): p. 536-544.
  146. Kim, H., et al., *Clinical Assay for AFP-L3 by Using Multiple Reaction Monitoring–Mass Spectrometry for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma.* Clinical chemistry, 2018. **64**(8): p. 1230-1238.
  147. Sato, M., et al., *Machine-learning Approach for the Development of a Novel predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.* Scientific reports, 2019. **9**.
  148. Pan, Y., et al., *THE VALUE OF COMBINED DETECTION OF PIVKA-II, AFP AND AFP-L3 IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.* ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2019. **35**(5): p. 2793-2797.
  149. Shiraki, K., et al., *A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients.* Hepatology, 1995. **22**(3): p. 802-807.
  150. Kumada, T., et al., *Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis.* Journal of hepatology, 1999. **30**(1): p. 125-130.
  151. Zhang, Z., et al., *Alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 may serve as candidate biomarkers for diagnosing alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma.* OncoTargets and therapy, 2016. **9**: p. 123.



152. Abass, S.A., et al., *Chemosensitizing effect of Alpinia officinarum rhizome extract in cisplatin-treated rats with hepatocellular carcinoma*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. **101**: p. 710-718.
153. Mita, Y., et al., *The usefulness of determining des- $\gamma$ -carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1998. **82**(9): p. 1643-1648.
154. Saitoh, S., et al., *Serum des-gamma-carboxyprothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinomas*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1994. **74**(11): p. 2918-2923.
155. Sassa, T., et al., *Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 1999. **11**(12): p. 1387-1392.
156. Shimauchi, Y., et al., *A simultaneous monitoring of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients*. *Oncology reports*, 2000. **7**(2): p. 249-305.
157. Hadziyannis, E., et al., *Analysis of serum  $\alpha$ -fetoprotein-L3% and des- $\gamma$  carboxyprothrombin markers in cases with misleading hepatocellular carcinoma total  $\alpha$ -fetoprotein levels*. *Oncology reports*, 2013. **29**(2): p. 835-839.

158. Lim, T.S., et al., *Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2016. **51**(3): p. 344-353.
159. Kudo, M., *Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance*. Liver cancer, 2012. **1**(3-4): p. 141.
160. Kokudo, N. and M. Makuuchi, *Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines*. Journal of gastroenterology, 2009. **44**(19): p. 119-121.
161. Makuuchi, M., et al., *Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan*. Hepatology Research, 2008. **38**(1): p. 37-51.
162. Park, S.J., et al., *Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma*. Medicine, 2017. **96**(11).
163. Toyoda, H., et al., *Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL*. Cancer science, 2011. **102**(5): p. 1025-1031.
164. Johnson, P.J., et al., *The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2014. **23**(1): p. 144-153.
165. Sherman, M., K.M. Peltekian, and C. Lee, *Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and*

- prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology, 1995. 22(2): p. 432-438.*
166. Toyoda, H., T. Kumada, and T. Tada, *Highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive  $\alpha$ -fetoprotein: a new tool for the management of hepatocellular carcinoma. Oncology, 2011. 81(Suppl. 1): p. 61-65.*
  167. Matsuda, M., et al., *Lens culinaris agglutinin- reactive fraction of AFP is a useful prognostic biomarker for survival after repeat hepatic resection for HCC. Journal of gastroenterology and hepatology, 2011. 26(4): p. 731-738.*
  168. Choi, J.Y., et al., *Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2013. 19(3): p. 339.*
  169. Tamura, Y., et al., *Clinical advantage of highly sensitive on-chip immunoassay for fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. Digestive diseases and sciences, 2010. 55(12): p. 3576-3583.*
  170. Choi, J., et al., *Evaluation of revisited fucosylated alpha-fetoprotein (AFP-L3) with an autoanalyzer  $\mu$ TAS in a clinical laboratory. Clinica Chimica Acta, 2012. 413(1-2): p. 170-174.*
  171. Hayashi, K., et al., *Usefulness of measurement of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of  $\alpha$ -fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. The American journal of gastroenterology, 1999. 94(10): p. 3028.*
  172. Yu, R., et al., *Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. BMC cancer, 2017. 17(1): p. 608.*

173. Yamao, T., et al., *Clinical Significance of Preoperative Hepatocellular Carcinoma With High Lens culinaris Agglutinin-reactive Fraction of Alpha-Fetoprotein, But Low Alpha-Fetoprotein*. *Anticancer research*, 2019. **39**(2): p. 883-889.
174. Kagebayashi, C., et al., *Automated immunoassay system for AFP–L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis*. *Analytical biochemistry*, 2009. **388**(2): p. 306-311.
175. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2005. **42**(5): p. 1208-1236.
176. Ertle, J.M., et al., *A combination of  $\alpha$ -fetoprotein and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma*. *Digestion*, 2013. **87**(2): p. 121-131.
177. Del Priore, G., P. Zandieh, and M.-J. Lee, *Treatment of continuous data as categoric variables in obstetrics and gynecology*. *Obstetrics & Gynecology*, 1997. **89**(3): p. 351-354.
178. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The intermediate hepatocellular carcinoma stage: should treatment be expanded?* *Digestive and Liver Disease*, 2010. **42**: p. S258-S263.
179. Zhang, W., et al. *Effect of tumor size on cancer-specific survival in small hepatocellular carcinoma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Elsevier.
180. Raoul, J.-L., et al., *Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence*. *Cancer treatment reviews*, 2019. **72**: p. 28-36.
181. Shim, J.H., et al., *Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in*

*hepatocellular carcinoma patients*. *Cancer science*, 2008. **99**(10): p. 2037-2044.

182. Toyoda, H., et al., *Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006. **4**(12): p. 1528-1536.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Đặng Trung Thành, Trần Ngọc Ánh (2019), " Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA2, Albumin, Bilirubin trong tiên lượng thời gian sống thêm bệnh nhân ung thư gan nguyên phát điều trị kết hợp đốt sóng cao tần và nút mạch khối u.", *Tạp chí Y học thực hành* (1118) – số 11/2019.
2. Đặng Trung Thành, Trần Ngọc Ánh (2019), " Khảo sát thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị nút mạch hóa chất, đốt sóng cao tần theo mô hình GALAD và BALAD 2", *Tạp chí Y học Việt Nam tập 484 số 1 tháng 11 năm 2019*.
3. Đặng Trung Thành, Trần Ngọc Ánh (2019), "Nghiên cứu giá trị của AFP, AFP – L3 trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan", *Tạp chí Y học Việt Nam tập 484 số 1 tháng 11 năm 2019*.

## BỆNH ÁN THEO DỐI BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN

### A. HÀNH CHÍNH:

1. Họ tên bệnh nhân: .....
2. Mã bệnh nhân: .....
3. Giới tính:                      1. Nam          2. Nữ
4. Tuổi: .....
5. Địa chỉ liên hệ: .....
6. Số điện thoại liên lạc: .....
7. Ngày vào viện: ...../...../.....
8. Ngày ra viện: ...../...../.....
9. Bác sĩ điều trị: .....

### B. TIỀN SỬ VÀ BỆNH SỬ

#### B1. Tiền sử bản thân

- |              |                         |          |
|--------------|-------------------------|----------|
| 1. Viêm gan: | 1. Có          2. Không | 2 ->     |
|              |                         | Chuyên 2 |

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 1.1. Loại viêm gan: | 1. Viêm gan B       |
|                     | 2. Viêm gan C       |
|                     | 3. Viêm gan do rượu |
|                     | 4. Viêm gan tự miễn |
|                     | 5. Khác             |

- |               |                         |          |
|---------------|-------------------------|----------|
| 2. Uống rượu: | 1. Có          2. Không | 2 ->     |
|               |                         | Chuyên 3 |

- |                     |       |
|---------------------|-------|
| 2.1. Bao nhiêu năm: | ..... |
|---------------------|-------|

- |               |                         |          |
|---------------|-------------------------|----------|
| 3. Hút thuốc: | 1. Có          2. Không | 2 ->     |
|               |                         | Chuyên 4 |

- |                     |       |
|---------------------|-------|
| 3.1. Bao nhiêu năm: | ..... |
|---------------------|-------|

B2. *Tiền sử gia đình*

4. Có người ung thư gan: 1. Có 2. Không 2 ->  
Chuyên

4.1. Ghi rõ ai: .....

B3. *Bệnh sử*

5. Phát hiện ung thư gan trước đây: 1. Có 2. Không 2 ->  
Chuyên

5.1. Từ khi nào: ..... tháng / ..... năm

6. Phương pháp chẩn đoán:

6.1. Chẩn đoán hình ảnh: 1. Có 2. Không 2 ->  
Chuyên

6.2. Phương pháp nào:  
1. CHT  
2. CT-scanner  
3. Cả hai

6.3. Xét nghiệm AFP (ng/ml): .....

6.4. Xét nghiệm AFP-L3: .....

6.5. Xét nghiệm PIVKA II: .....

6.6. Giải phẫu bệnh:  
1. Tế bào học  
2. Mô bệnh học  
3. Cả hai

7.1 Kích thước khối u: .....mm

7.2 Số lượng khối u lần khám gần nhất: .....

7.3. Vị trí khối u:  
1. U gan phải  
2. U gan trái



		3. Lan tỏa 2 thùy	
8.1. Phương pháp điều trị trước đây:	1. Có	2. Không	2 -> Chuyên
8.2. Nút mạch hóa chất (TACE):	1. Có	2. Không	2 -> Chuyên
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Số lần TACE: .....</li> <li>• Thời điểm TACE: .....</li> <li>• Mục đích TACE: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Điều trị bổ trợ trước</li> <li>2. Điều trị triệt căn</li> <li>3. Bổ trợ</li> </ul> </li> <li>• Kết quả TACE tốt nhất: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. CR</li> <li>2. PR</li> <li>3. SD</li> <li>4. PD</li> </ul> </li> </ul>		
8.3. Đốt sóng cao tần (RFA):	1. Có	2. Không	2 -> Chuyên
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Số lần RFA: .....</li> <li>• Thời điểm RFA: .....</li> <li>• Mục đích RFA: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Điều trị bổ trợ trước</li> <li>2. Điều trị triệt căn</li> <li>3. Bổ trợ</li> </ul> </li> <li>• Kết quả RFA tốt nhất: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. CR</li> </ul> </li> </ul>		

- 2. PR
- 3. SD
- 4. PD

8.4. Tiêm côn:                      1. Có                      2. Không                      2 ->  
Chuyên

- Số lần tiêm: .....
- Thời điểm tiêm: .....
- Mục đích tiêm:
  - 1. Điều trị bổ trợ trước
  - 2. Điều trị triệt căn
  - 3. Bổ trợ

- Kết quả tiêm côn tốt nhất:
  - 1. CR
  - 2. PR
  - 3. SD
  - 4. PD

8.5. Phẫu thuật:                      1. Có                      2. Không                      2 ->  
Chuyên

- Số lần phẫu thuật: .....
- Thời phẫu thuật: .....
- Mục đích phẫu thuật:
  - 1. Điều trị bổ trợ trước
  - 2. Điều trị triệt căn
  - 3. Bổ trợ

- Kết quả phẫu thuật tốt nhất:

1. CR
2. PR
3. SD
4. PD

9. Lý do vào viện đợt này (*nhiều lựa chọn*)

- |                         |       |          |
|-------------------------|-------|----------|
| 9.1. Mệt mỏi:           | 1. Có | 2. Không |
| 9.2. Vàng da:           | 1. Có | 2. Không |
| 9.3. Sút cân:           | 1. Có | 2. Không |
| 9.4. Sốt:               | 1. Có | 2. Không |
| 9.5. Đau bụng:          | 1. Có | 2. Không |
| 9.6. Cổ trướng:         | 1. Có | 2. Không |
| 9.7. Khám lại theo hẹn: | 1. Có | 2. Không |

### C. LÂM SÀNG

- |                         |         |          |
|-------------------------|---------|----------|
| 1. Điểm toàn trạng ECG: | 1. PS=0 |          |
|                         | 2. PS=1 |          |
|                         | 3. PS=2 |          |
| 2. Cơ năng              |         |          |
| 2.1. Mệt mỏi:           | 1. Có   | 2. Không |
| 2.2. Vàng da:           | 1. Có   | 2. Không |
| 2.3. Sút cân:           | 1. Có   | 2. Không |
| 2.4. Sốt:               | 1. Có   | 2. Không |

- 2.5. Đau bụng: 1. Có 2.  
Không
3. Thực thể: 1. Có 2.  
Không
- 3.1. Gan to: 1. Có 2.  
Không
- 3.2. Lách to: 1. Có 2.  
Không
- 3.3. Cổ trướng: 1. Có 2.  
Không
- 3.4. Phù: 1. Có 2.  
Không
- 3.5. Tuần hoàn bàng hệ: 1. Có 2.  
Không
- 3.6. Sao mạch: 1. Có 2.  
Không
- 3.7. Nôn máu: 1. Có 2.  
Không
- 3.8. Đại tiện phân đen: 1. Có 2.  
Không
- 3.9. Hạch ngoại biên: 1. Có 2.  
Không
- 3.10. Hội chứng não gan: 1. Có 2.  
Không
- 3.11. Hội chứng hoàng đả: 1. Có 2.  
Không

#### **D. CẬN LÂM SÀNG**

1. Huyết học:
  - Hồng cầu: (T/l)
  - Hb: (g/l)
  - Bạch cầu: (G/l)
  - Tiểu cầu: (G/l)
  - PT: (%)
  - INR:
2. Sinh hóa:
  - AST:
  - ALT:
  - GGT: (UI/l)
  - Billirubin TP:**
  - Billirubin TT:** ( $\mu\text{mol/l}$ )
  - Protid:
  - Albumin:** (g/l)
3. Marker K
  - $\alpha\text{FP}$ :** (ng/ml)
  - CEA:
  - CA 19-9:
  - $\alpha\text{FP} - \text{L3}$ :**
  - PIVKA II:**
4. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh:
  1. Có
  2. Không
- 4.1. CHT:
  1. Có
  2. Không
- 4.2. CT-scanner:
  1. Có
  2. Không
- 4.3. MS CT:
  1. Có
  2. Không
5. Kích thước khối u: .....

6. Số lượng khối u lần khám .....  
gần nhất:
7. Vị trí khối u: 1. U gan phải  
2. U gan trái  
3. Lan tỏa 2 thùy
8. Phân loại mResist
- 8.1. Đáp ứng hoàn toàn: 1. Có 2. Không
- 8.2. Đáp ứng một phần: 1. Có 2. Không
- 8.3. Bệnh tiến triển: 1. Có 2. Không
- 8.4. Bệnh ổn định: 1. Có 2. Không
- 8.5. Giai đoạn xơ gan: 1. Không xơ gan  
2. Child A  
3. Child B  
4. Child C
9. Chức năng gan tính theo .....  
ALBI:
10. Phân loại khối u theo BCLC: .....
11. CLVT ngực: 1. Có 2. Không
- 11.1. Di căn: 1. Có 2. Không
12. CLVT bụng – tiểu khung: 1. Có 2. Không
- 12.1. Di căn: 1. Có 2. Không

**E. BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ TIẾP THEO**

1. Phương pháp điều trị tiếp theo: 1. Có 2. 2 -> Chuyển  
Không
- 1.1. Nút mạch hóa chất (TACE): 1. Có 2. 2 -> Chuyển

Không

- Số lần TACE: .....
- Thời điểm TACE: .....
- Mục đích TACE:
  1. Điều trị hỗ trợ trước
  2. Điều trị triệt căn
  3. Hỗ trợ
- Kết quả TACE tốt nhất:
  1. CR
  2. PR
  3. SD
  4. PD

1.2. Đốt sóng cao tần (RFA):

1. Có

2.

2 -> Chuyển

Không

- Số lần RFA: .....
- Thời điểm RFA: .....
- Mục đích RFA:
  1. Điều trị hỗ trợ trước
  2. Điều trị triệt căn
  3. Hỗ trợ
- Kết quả RFA tốt nhất:
  1. CR
  2. PR
  3. SD
  4. PD

1.3. Tiêm cồn:

1. Có

2.

2 -> Chuyển

Không

- Số lần tiêm: .....
- Thời điểm tiêm: .....
- Mục đích tiêm:
  1. Điều trị bổ trợ trước
  2. Điều trị triệt căn
  3. Bổ trợ
- Kết quả tiêm còn tốt nhất:
  1. CR
  2. PR
  3. SD
  4. PD

1.4. Phẫu thuật:

1. Có

2.

2 -> Chuyển

Không

- Số lần phẫu thuật: .....
- Thời phẫu thuật: .....
- Mục đích phẫu thuật:
  1. Điều trị bổ trợ trước
  2. Điều trị triệt căn
  3. Bổ trợ
- Kết quả phẫu thuật tốt nhất:
  1. CR
  2. PR
  3. SD
  4. PD

2. Điều trị Sorafenib:

1. Có



- 2. Không
- 3. Chăm sóc giảm nhẹ: 1. Có  
2. Không
- 4. Thuốc kháng virus: 1. Có  
2. Không
- 4.1. Tên thuốc (ghi rõ): .....

## **F. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

- 1. RF: 1. Có      2. Không
- 1.1. Đầu dò: 1. Đầu dò đơn cực  
2. Đầu dò đa cực  
3. Có làm lạnh đầu dò
- 1.2. Thời gian đốt: ..... phút
- 2. TACE: 1. Có      2. Không
- 2.1. Hóa chất sử dụng: .....
- 2.2. Liều lượng: ..... ml
- 2.3. Có dùng DC Bead: 1. Có      2. Không
- 3. Tiêm cồn: 1. Có      2. Không
- 3.1. Liều lượng: ..... ml

## **G. KHÁM LẠI**

- 1. Thời gian khám lại: 1. 1 tháng  
2. 6 tháng
- 2. Phân loại mResist
- 2.1. Đáp ứng hoàn toàn: 2. Có      2. Không
- 2.2. Đáp ứng một phần: 2. Có      2. Không
- 2.3. Bệnh tiến triển: 2. Có      2. Không

- 2.4. Bệnh ổn định: 2. Có 2. Không
3. Huyết học:  
Hồng cầu: (T/l)  
Hb: (g/l)  
Bạch cầu: (G/l)  
Tiểu cầu: (G/l)  
PT: (%)  
INR:
4. Sinh hóa:  
AST:  
ALT:  
GGT: (UI/l)  
**Billirubin TP:**  
**Billirubin TT:**  
( $\mu\text{mol/l}$ )  
Protid:  
**Albumin:** (g/l)
5. Marker K  
 **$\alpha\text{FP}$ :** (ng/ml)  
CEA:  
CA 19-9:  
 **$\alpha\text{FP} - \text{L3}$ :**  
**PIVKA II:**

*Hà Nội, ngày      tháng      năm*  
*Kí tên*